

抗体の出現頻度も抗体価も高いことから(図5)²⁴⁾、HTLV-1の外被蛋白の発現が肝病態に何らかの影響を与えているものと考えられる。

また、HTLV-1感染者と非感染者では重要な動脈硬化危険因子とされる血清総コレステロール値、LDLコレステロール値、中性脂肪値などには差がみられないが、HTLV-1感染者は非感染者に比較して、若年より頸動脈硬化の進展がみられていた。HTLV-1感染者のIMT値と血清中のMonocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)の値が正の相関を示していることから(未発表)、HTLV-1感染者ではMCP-1を介して、血管に炎症を引き起こしているのではないかと推測された。

おわりに

肺炎クラミジアは呼吸器疾患だけでなく、動脈硬化進展に寄与し、*H. Pylori*は消化管疾患だけでなく、脳梗塞の発症にも関与し、HCVは慢性肝炎疾患だけでなく、インスリン抵抗性を引き起こすことから糖尿病、さらには動脈硬化の進展にも関与していると思われ、HTLV-1はC型慢性肝炎の進展、動脈硬化の進展に寄与していると考えられた。以上、持続感染症は消化器病の重要な原因であり、生活習慣病への関与あるいは動脈硬化症の重要な危険因子の一つであると考えられ、今後、さらに検討を進めたい。

参 考 文 献

- 1) Shimizu C, Nabeshima S, Kikuchi K, Furushou N, Kashiwagi S and Hayashi J : Prevalence of Antibody to Chlamydia Pneumoniae in Residents of Japan, The Solomon Islands and Nepal. *Am J Trop Med Hyg* 67 : 170-175, 2002.
- 2) Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, Shimizu C, Kashiwagi S and Hayashi J : Chlamydia pneumoniae seropositivity and early carotid atherosclerosis in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis* 164 : 313-319, 2002.
- 3) Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, Tatsukawa M, Kinukawa N, Koyanagi S, Kashiwagi S and Hayashi J : Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. *Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST)*. *J Am Coll Cardiol* 39 : 610-616, 2002.
- 4) Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, Maeda N, Shimizu C, Kikuchi K, Hayashi J : Association of Chlamydia pneumoniae antibody with the cholesterol-lowering effect of statins. *Atherosclerosis* 171 : 281-285, 2003.
- 5) Sawayama Y, Tatsukawa M, Kikuchi K, Maeda S, Ohnishi H, Furusyo N and Hayashi J : Effect on carotid atherosclerosis of probucol plus levofloxacin for Chlamydia pneumoniae infection. *J Infect Chemother* 13 : 92-98, 2007.
- 6) Fujimoto Y, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Sawayama Y and Hayashi J : Intrafamilial Transmission of Helicobacter pylori among the Population of Endemic Areas in Japan. *Helicobacter* 12 : 170-176, 2007.
- 7) Sawayama Y, Ariyama I, Hamada M, Otaguro S, Machi T, Taira Y and Hayashi J : Association between chronic Helicobacter pylori infection and acute ischemic stroke : Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT). *Atherosclerosis* 178 : 303-309, 2005.
- 8) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, Yoshimura E, Kawakami Y, Akazawa K and Kashiwagi S : Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 90 : 794-799, 1995.
- 9) Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y and Kashiwagi S : A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis* 181 : 1523-1527, 2000.
- 10) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, Furusyo N, Yamamoto T, Pae Y, Etoh Y, Ikematsu H and Kashiwagi S : Hepatitis C viral quasispecies and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 25 : 697-701, 1997.
- 11) Kishihara Y, Hayashi J, Yoshimura E, Yamaji K, Nakashima K and Kashiwagi S : IL-1 beta and TNF-alpha produced by peripheral blood mononuclear cells before and during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 41 : 315-321, 1996.
- 12) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, Yoshimura E, Ohmiya M, Tani Y, Ikematsu H and Kashiwagi S : Serum levels of soluble interleukin-2 receptors and effects of interferon- α for patients with chronic hepatitis C virus. *Dig Dis Sci* 40 : 1837-1841, 1995.
- 13) Kawakami Y, Nabeshima S, Furusyo N, Sawayama Y, Hayashi J and Kashiwagi S : Increased frequency of

- interferon- γ -producing peripheral blood CD4 + T cells in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 95 : 227-232, 2000.
- 14] Murata M, Nabeshima S, Maeda N, Nakashima H, Kashiwagi S and Hayashi J : Increased frequency of IFN- γ -producing peripheral CD8 + T cells with memory-phenotype in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 67 : 162-170, 2002.
 - 15] Kubo N, Furusyo N, Nakashima H, Kashiwagi K and Hayashi J : Strenuous physical labor is important as a cause of elevated alanine aminotransferase levels in Japanese patients with chronic hepatitis C viremia. *Eur J Epidemiology* 20 : 251-261, 2005.
 - 16] Hayashi J, Ohmiya M, Kishihara Y, Tani Y, Kinukawa N, Ikematsu H and Kashiwagi S : 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.
 - 17] Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, Yamaji K, Kawakami Y, Furusyo N, Sawayama Y and Kashiwagi S : Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 158 : 177-181, 1998.
 - 18] Murata M, Nabeshima S, Kikuchi K, Yamaji K, Furusyo N and Hayashi J : A comparison of the antitumor effects of interferon- α and β on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cytokine* 33 : 121-128, 2006.
 - 19] Kashiwagi K, Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Nomura H, Kashiwagi S and Hayashi J : A prospective comparison of the effect of interferon- α and interferon- β treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother* 9 : 333-340, 2003.
 - 20] Furusyo N, Sawayama Y, Maeda S, Toyoda K, Takeoka H, Murata M, Ohnishi H and Hayashi J : High molecular weight of adiponectin levels in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 37 : 1052-1061, 2007.
 - 21] Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Masumoto A, Maruyama T, Nakamura M, Enjoji M, Azuma K, Shimono J, Sakai H, Shimoda S and Hayashi J : An association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients : A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 (in press)
 - 22] Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, Kubo N, Kinukawa N, Kashiwagi S and Hayashi J : A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 70 : 158-163, 2004.
 - 23] Kishihara Y, Furusyo N, Kashiwagi K, Mitsutake A, Kashiwagi S and Hayashi J : Human T lymphotropic virus type I infection influences hepatitis C virus clearance. *J Infect Dis* 184 : 1114-1119, 2001.
 - 24] Takeoka H, Furusyo N, Toyoda K, Murata M, Sagara Y, Kashiwagi S and Hayashi J : Antibody to the Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Envelope Protein Gp46 in Patients Co-infected with HCV and HTLV-I. *Am J Trop Med Hyg* 77 : 192-196, 2007.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

林 純 (はやし じゅん)

九州大学教授 (大学院 医学研究院 臓器機能医学部門 内科学講座 感染環境医学分野) 医学博士
九州大学病院総合診療部 部長

◆略歴: 1949年福岡市に生まれ、1950年より山口県下関市に移住。1967年鹿児島ラ・サール高校卒業。1975年東邦大学医学部卒業し、同年九州大学医学部第1内科入局。1982年北九州市立門司病院内科。1986年福岡通信病院内科。1989年九州大学医学部総合診療部助教授。2001年より現職。

◆研究テーマと抱負: 研究マインドを持った、臨床に強い総合診療医の育成を目的として、感染症および生活習慣病を中心とし、臨床的に、また、疫学的に研究を進めたい。現在は感染症が生活習慣病に及ぼす影響を検討し、感染症を治療すると生活習慣病が改善するのではないかと密かに期待して研究しています。

◆趣味: 読書 (歴史関連)、ゴルフ

特集/日常診療に必要なウイルス肝炎の知識と対策

C型肝炎ウイルス (HCV)

C型慢性肝炎に対する
インターフェロン療法

林 純^① 古庄 憲浩^① 梶原 英二^②
 中牟田 誠^③ 野村 秀幸^④ 高橋 和弘^⑤
 丸山 俊博^⑥ 増本 陽秀^⑦ 田邊 雄一^⑧
 遠城寺 宗近^⑨

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、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。また、C型肝炎患者は年間5～6%は肝癌を発症することが判明している¹⁾(図1)。HCV感染者が若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。

肝癌発症抑制のための有効な手段は、感染者からHCVを排除することであり、インターフェロ

ン (IFN) はその原因療法の薬剤である。1992年にC型肝炎に対して保健適応になったIFN単独療法 (α 型は24週、 β 型は6～8週投与)での治療効果は約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。IFNの効果が得られない因子としては、HCVのgenotypeが1型、高ウイルス量などが挙げられ²⁾、特に、genotype 1かつ高ウイルス量の例に対してはIFN単独投与では効果が5%以下であることが理解され、これらの例は難治性C型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型肝炎に対する著効率は25%となり³⁾、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

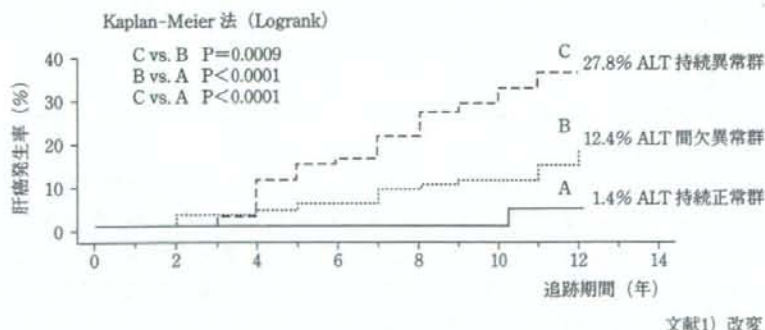


図 1 インターフェロン治療歴のない HCV 感染者411例の累積肝癌発生率 (福岡県 H 村)

①九州大学病院総合診療部 ②新日鐵八幡記念病院 ③国立病院機構九州医療センター
 ④国家公務員共済組合連合会新小倉病院 ⑤国家公務員共済組合連合会浜の町病院 ⑥北九州市立医療センター
 ⑦国立病院機構小倉病院 ⑧福岡市民病院 ⑨九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科

表 1 Genotype 1 型かつ高 HCV 量554例における著効に及ぼす因子
(多変量解析)

性別	男性	41.3%	0.592	Alb	<4.2	31.6%	<0.001
	女性	38.7%			≥4.2	48.2%	
年齢	<50歳	60.4%	<0.001	Hb	<14	37.5%	0.203
	50~64歳	39.8%			≥14	43.1%	
	≥65歳	27.3%			血小板	<16万	
BMI	<23.3	43.8%	0.092	CCr	≥16万	53.0%	0.074
	≥23.3	36.4%			<93.6	36.3%	
ALT	<30	36.7%	0.075	Grading	≥93.6	44.1%	0.019
	30~59	42.9%			A0~A1	53.1%	
	≥60	38.8%			A2~A3	38.4%	
γGTP	<43	48.7%	0.001	Staging	F0~F2	50.2%	<0.001
	≥43	32.2%			F3~F4	15.7%	

治療期間が48週となり、著効率は飛躍的に上昇した。

現在、IFN療法はウイルスの完全除去を目指す場合、平成18年度C型慢性肝炎の治療ガイドラインによれば、genotype 1型かつ高ウイルス量(100kIU/mL以上)のC型慢性肝炎に対しては、pegIFN α + ribavirin 併用療法の48週遂行が推奨されている。また、わが国のHCV感染者の80%以上はgenotype 1であることから、いわゆる難治性C型慢性肝炎が多いため、わが国におけるC型慢性肝炎の治療は必然的にpegIFN α + ribavirin 併用療法が主流を成している。本稿では、genotype 1型かつ高ウイルス量に対するpegIFN α + ribavirin 併用療法について、著者らの九州大学関連肝疾患研究会(Kyushu University Liver Disease Study: KULDS)による成績を中心に述べる。

I. pegIFN α + ribavirin 療法の効果

KULDSでは1,492例の登録があり、治療終了後24週まで追跡できたのが715例で、このうちgenotype 1かつ高ウイルス量554例には48週間の治療が、genotype 1で低ウイルス量(100kIU/mL未満)32例およびgenotype 2の129例には24週間の治療が行われた。これらの併用療法の期間は、2007年3月に、厚生労働省治療標準化に関する臨床研究から発表された、ウイルス排除を目的とした「C型慢性肝炎の治療ガイドライン」に沿うものである。治療効果の解析はintention to treat解析(中断例も含めた、全治療症例を対象とした解析)で行われた⁴⁾。治療終了後24週以

上経ても血中のHCV RNAが陰性であり、血清aminotransferase値も正常であったのを著効例とすると、著効率は、それぞれ、40.1%、81.3%、74.4%であった。Genotype 2の著効率は高く、以前のIFN単独療法と大きくは変わらない成績であったが、genotype 1かつ高ウイルス量に対する著効率は、従来のIFN単独療法あるいはIFN α + ribavirin 併用療法に比較し、飛躍的な上昇と考えられた。

多変量解析によるとgenotype 1かつ高ウイルス量例での著効に寄与した因子は、若い年齢、γGTP低値、アルブミン高値、血小板数高値および組織学的にgradingおよびstagingが低値で(表1)、genotype 2ではBMI低値、γGTP低値、アルブミン高値、血小板数高値および組織学的にstagingが低値であった(表2)。以上のことを踏まえて、genotype 1で高ウイルス量例を中心にさらに詳細に検討した。

II. 著効を得るに必要な最低量

Shiffmanら⁵⁾はgenotype 1型に対する治療に関しては、最初の20週でのpegIFN α の減量はウイルスの排除と著効率を減少させるが、ribavirinは初期の中断以外は、pegIFN α がfull dose投与されていれば、減量しても影響は無かったと報告している。著者らのKULDSの成績から検討すると、genotype 1型に対するpegIFN α の投与量は、48週間併用療法期間中の体重規定総投与量60%未満の場合での著効率は19.2%、規定総投与量60~80%の場合では35.4%で、いずれも規定総投与量80%以上の50.5%に比較して有意に低く、ribavirinの投与量は、体重規定総投与量60%未

表 2 Genotype 2型129例における著効に及ぼす因子 (多変量解析)

性別	男性	70.1%	0.894	Alb	<4.2	64.9%	0.026
	女性	79.0%			≥4.2	82.6%	
年齢	<50歳	78.4%	0.128	Hb	<14	75.4%	0.909
	50~64歳	75.6%			≥14	72.6%	
	≥65歳	66.7%			血小板	<16万	
BMI	<23.3	83.9%	0.015	CCr	≥16万	82.7%	
	≥23.3	64.1%			<93.6	71.4%	0.276
ALT	<30	78.3%	0.280	Grading	≥93.6	77.9%	
	30~59	71.4%			A0~A1	73.3%	0.678
	≥60	75.0%			A2~A3	80.7%	
γ-GTP	<43	81.9%	0.025	Staging	F0~F2	82.9%	0.024
	≥43	63.6%			F3~F4	55.6%	

満の場合での著効率は25.7%で、規定総投与量60~80%の場合での50.0%および体重規定総投与量80%以上での58.2%に比較し有意に低い成績であった(図2-a)。

genotype 2型では24週間併用療法期間中のpegIFN αの体重規定総投与量の80%未満と80%以上では、66.7%と75.3%で差はなく、また、ribavirinについても規定総投与量の80%未満と80%以上では、74.0%と70.7%で差はなかった³⁾(図2-b)。

すなわち、genotype 1型かつ高ウイルス量例に対しては十分な治療量が必要であり、pegIFN αは体重規定総投与量の80%以上が必要であり、ribavirin量は60%以上が必要と思われる。

Ⅲ. HCV RNA 陰性化遅延例に対する延長治療

pegIFN α + ribavirin 併用療法開始後、血中HCV RNAが早く陰性化した例ほど著効率が高いことが判明した。すなわち、著効率は治療開始4週目に陰性化した例では86.5%、8週目陰性化例で68.4%、12週目陰性化例で52.1%、16週目陰性化例で33.3%、20週目陰性化例で18.2%、24週目陰性化例で25.0%、36週目陰性化例では0%であった。これをまとめてみると、12週目までに陰性化した例での著効率は68.9%と、12週目までに陰性化しなかった例の10.6%に比較し有意に高率であった($p < 0.0001$)(図3)。

以上のことからHCV RNA 陰性化が遅い例に対する治療の延長が議論され、現在、治療開始13週目から24週目までにHCV RNAが陰性化した、遅延HCV RNA 陰性化例に対しては、48週間の併用療法を72週まで延期することが保険適応となっ

ている。

実際に Bergら⁶⁾は genotype 1 の C 型慢性肝炎225例に対して、pegIFN α + ribavirin 併用療法を72週間行い、48週間治療の230例とその著効率を比較した。4週目までにHCVRNAが陰性化した例では両群に著効率の差はなかったが、12週目でHCVRNAが陽性であった例では、72週治療群では29%で48週治療群の17%に比較し有意に高率であった($p = 0.040$)。

以上のように、治療開始早期にHCVRNAが陰性化しない例に対しては、長期に投与したほうが高い著効率が得られることは論を俟たないと思われる。しかし、長期のIFN療法は患者側にも全身倦怠感、食欲不振などの症状がみられるため、主治医としてはその延長期間の決定を迷う場合が多い。この延長期間の決定に、Accordion Theory⁷⁾を用いてKULDSの症例での成績を参考に検討すると、pegIFN α-2bはウイルス陰性化が最初にみられるまで投与した量の6倍、ribavirinは4倍となるように投与期間を設定すると高い著効率が得られることが判明した。

以上、HCV RNA 陰性化が遅い例には治療の延長が必要であり、延長期間の決定にはAccordion Theoryは有用と考えられる。

Ⅳ. pegIFN α + ribavirin 併用療法の副作用

KULDSで解析できた genotype 1型586例における治療中断例は138例、24.5%で、このうち全身倦怠感が21.0%、治療無効予測による中断が15.9%、貧血が8.0%、肝痛発症が8.0%、うつ状態が7.2%で、経済問題が4.3%であった。genotype 2型では129例中14例、10.9%で、genotype

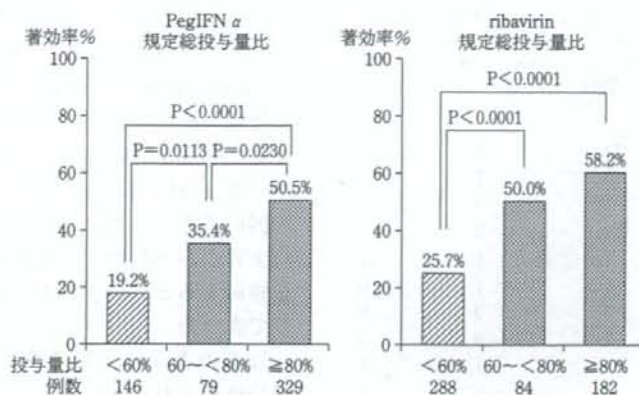


図 2a Genotype 1 型かつ高 HCV 量554例における体重規定総投与量別の著効率

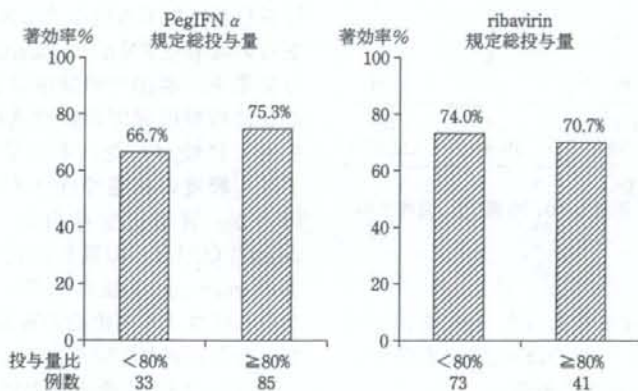


図 2b Genotype 2 型129例における体重規定総投与量別著効率

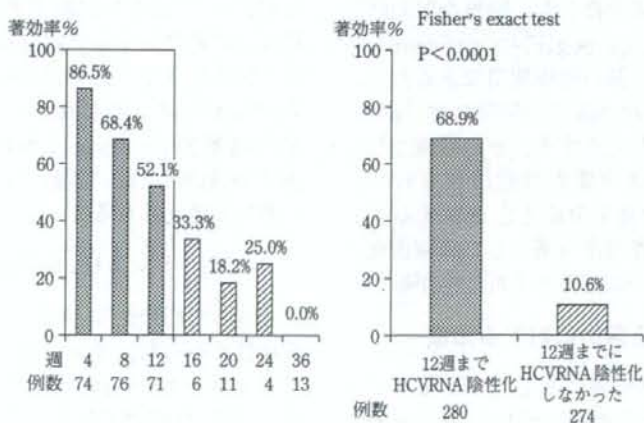


図 3 Genotype 1 型高 HCV 量554例における HCV RNA 陰性化時期別の著効率

表3 PegIFN α -2b+RBV 併用療法の中断理由

	Genotype 1 (n=586)	Genotype 2 (n=129)	合計 (n=715)
副作用			
倦怠感	29	0	29
うつ状態	10	1	11
肝性脳症	1	0	1
貧血	11	0	11
血小板減少	1	1	2
甲状腺機能亢進	5	1	6
発疹	6	3	9
網膜症	2	0	2
間質性肺炎	1	1	2
リウマチ関節	1	0	1
脳梗塞	1	1	2
蛋白尿	1	0	1
肝臓	11	2	13
悪性腫瘍*	2	0	2
肺結核	1	0	1
他の理由			
無効	22	2	24
経済問題	6	0	6
その他**	27	2	29
合計	138 (24.5%)	14 (10.9%)	152 (21.3%)

*胃癌(1), 肺癌(1)も含む

**ドロップアウト(16), 引越(6), 介護(3), 犯罪での逮捕(2)を含む

1型に比して有意に低率であった ($p < 0.01$) (表3)。これは genotype 1型のほうが治療期間が長いことが主な理由と考えられる。

上述したように genotype 1型に対しては充分量の治療が必要であり、副作用対策が重要な問題となる。著者らは IFN β の6~8週投与に対して漢方薬である麻黄湯を投与し、発熱などの副作用をコントロールした。pegIFN α + ribavirin 併用療法は48週間以上の長い治療期間であるため、時期により副作用症状(漢方医学的には「症」)が異なったり、変化したりする。その対策として、随時「症」をとる、漢方薬の随症治療を行い、pegIFN α + ribavirin 併用療法を完遂させるよう努力している。その際の漢方薬としては陰虚症適応方剤、駆於血方剤が有効である可能性が高い。

V. 肝機能正常例に対する治療

著者らは肝機能正常例に対して IFN α を6か月間単独投与し、その効果は慢性肝炎の患者と差がなく、無効例において治療終了後に肝機能の悪化がないことをコントロールと比較して既

に報告している⁸⁾。KULDSの genotype 1b型かつ高ウイルス量での成績を治療前の血清 alanine aminotransferase (ALT) 値35 IU/L以下と以上に分類し検討すると、前者では51例中41.2%で、後者の323例中47.1%と有意な差は認められなかった。ALT 値35 IU/L以下で無効例であった30例のうち、10例に治療終了後6ヵ月でALT値の上昇がみられたが、それらの治療前の肝組織像を検討すると、いずれも進行した慢性肝炎、肝硬変であった。

以上のように、ALT値が正常でも治療効果は充分認められるため、将来の肝癌発症の危険性を考慮すると pegIFN α + ribavirin 併用療法は軽症のC型慢性肝炎に対しても勧めるべき治療と考えられる。では、何歳までIFN療法をするべきかとの問題がある。Crieveら⁹⁾は軽症のC型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法(IFN単独療法あるいは pegIFN α + ribavirin 併用療法)の費用対効果を、英国での臨床試験で示された有効性並びに観察研究での疾患進行率や費用のデータをもとに検討した。その結果、stageが中等度よりも軽度の状態で抗ウイルス療法を開始したほうが、質補正生存余命(quality adjusted life years: QALY)の延長が大きかったが、65歳以上の genotype 1型の患者の場合、軽度のstageからの抗ウイルス療法の費用対効果は優れていなかったと報告している。

著者らのHCV感染者の12年間の追跡調査の成績をみても、持続して血清ALT値が異常を示す130例では27.8%に肝癌の発症がみられたが、持続して血清ALT値が正常な140例からは2例、1.4%で、74および80歳の男性であった²⁾(図1)。現在、肝癌に対する治療成績も飛躍的に伸びており、10年生存率も50%に迫ろうとしている。これらのことを考え合わせると、持続的に肝機能正常の高齢の genotype 1型かつ高ウイルス量のHCV感染者には、無理にIFN療法は勧めなくても良いと考えられる。

VI. インスリン抵抗性と治療効果

著者らの研究から、HCV感染者ではインスリン抵抗性がみられ、インスリン受容体を活性化するアディポネクチンはHCVRNA量と逆相関しており、HCV自体がインスリン抵抗性を惹起していると考えられた¹⁰⁾。このインスリン抵抗性が存在すると治療効果が低いことが、最近注目されてい

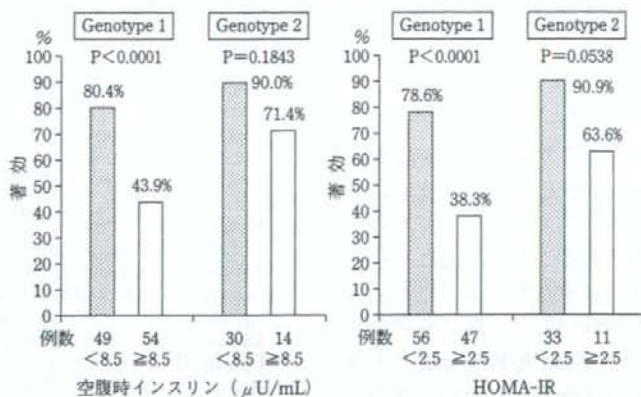


図 4a Genotype 1型103例および2型44例における著効例とインスリン抵抗性との関連

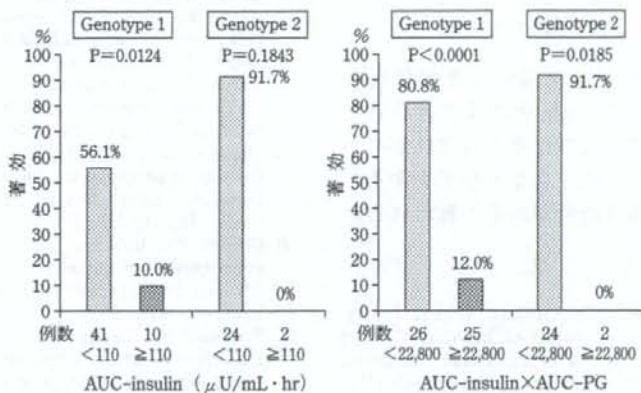


図 4b Genotype 1型51例および2型26例における著効例とインスリン抵抗性との関連

る。KULDSで解析できた genotype 1b型103例についてみると、著効率はHOMA-IRが2.5未満では56例中78.6%で、2.5以上の47例中38.3%に比較し有意に高率であった ($p < 0.0001$) (図4-a)。このうち食事負荷試験が施行された103例についてみると、インスリン面積が110 ($\mu\text{U/ml}\cdot\text{hr}$) 未満では41例中56.1%で、110以上の10例中10%に比較し有意に高率で ($p = 0.0124$)、インスリン面積 \times 血糖面積が22,800 ($\mu\text{U/ml}\cdot\text{hr} \cdot \text{mg/dl}\cdot\text{hr}$) 未満では26例中80.8%で、22,800以上の25例中12.0%に比較し有意に高率であった ($p < 0.0001$) (図4-b)。Genotype 2についても同様の傾向を示し、著者らの検討からもインスリン抵抗性が pegIFN α + ribavirin 併用療法の効果に影響を及

ぼしていることが示唆された。上述したように血清 γ GTP 値が治療における負の因子として抽出されたが、 γ GTP 値はHOMA-IRと正の相関を示しており ($r = 0.324$, $p < 0.0001$)、インスリン抵抗性の存在を表したマーカーの一つと考えられた。

pegIFN α + ribavirin 併用療法による著効例においてはHOMA-IRが改善し、さらに肝臓内のインスリン受容体は治療前に比較し有意に増加していることが、治療前後の肝組織にて確認されている。以上、インスリン抵抗性はHCV感染自体で惹起され、治療効果に影響を及ぼしていることから、pegIFN α + ribavirin 併用療法を行う際には、いわゆる生活習慣病により惹起されているイ

ンスリン抵抗性の十分な改善が必要ではないかと思われる。

Ⅶ. そ の 他

KULDSの成績では検討できなかったが、pegIFN α + ribavirin 併用療法による著効率は、血清低比重リボタン高値例に高率であること、また、女性が低率であることが問題となっている。著者らはIFN α 単独療法ではあったが、40歳以上の女性に著効率が低いことを既に報告していた²⁾。今後、女性ホルモン補充療法などとの組み合わせ療法も考慮すべきかもしれない。また、Akutaらはウイルス側因子としてHCV core領域のアミノ酸がaa70:アルギニン/aa91:ロイシンのタイプであることを挙げており、今後の更なる検討が待たれる。

お わ り に

Genotype 1型+高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するpegIFN α + ribavirin 併用療法は有効である。しかし、高齢者や女性はその有効性がやや低く、投与期間の延長や投与量などを工夫すると、さらに有効性は高まる可能性があると思われる。

文 献

- 1) 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.
- 2) Hayashi, J., Kishihara, Y., Ueno, K. et al.: Age-related response to interferon alpha treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*, 158: 177-181, 1998.
- 3) Furusyo, N., Murata, M., Hayashi, J.: The use of interferons in hepatitis C virus disease: From basic biology to clinical application. In Jirillo E, editor. *Hepatitis C virus disease: Immunology and Clinical Applications*. New York, NY: Springer Science+Buisness Media, LLC, P148-167, 2008.
- 4) Furusyo, N., Kajiwara, E., Takahashi, K. et al.: Association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients: A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008 (in press).
- 5) Shiffman, M. L., Ghany, M. G., Morgan, T. R. et al.: Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 132: 103-112, 2007.
- 6) Berg, T., von Wagner, M., Nasser, S. et al.: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 130: 1086-1097, 2006.
- 7) Satoh, T., Masumoto, A.: Accordion index: a new tool for the prediction of the efficacy of peg-interferon-a-2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, 38: 315-318, 2008.
- 8) Ohmiya, M., Hayashi, J., Ueno, K. et al.: Effectiveness of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection and normal aminotransferase levels. *Dig Dis Sci*, 45: 1953-1958, 2000.
- 9) Grieve, R., Roberts, J., Wright, J. R. et al.: Cost effectiveness of interferon α or peginterferon α with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut*, 55: 1332-1338, 2006.
- 10) Furusyo, N., Sawayama, Y., Maeda, S. et al.: High molecular weight of adiponectin levels in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*, 37: 1052-1061, 2007.

特集/変貌する感染症治療

ウイルス感染症の現況と対策

HCV

林 純 古 庄 憲 浩

はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)の塩基配列が明らかになり、1992年には一般医療機関でもHCVに対する抗体が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の感染率が高いことが判明し、一般医療機関で実際に診療する慢性肝炎の50%、肝硬変の70%、肝癌の80%はHCV感染によることも判明した。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きているが、すでに感染している者が癌年齢になることから、わが国では肝癌の著明な増加が想像されていた。実際、1970年頃、肝癌による年間死亡者数は約10,000人であったが、この30年間に3倍に増加し、現在では34,000人に達しており、悪性新生物の中では胃癌、肺癌とほぼ肩を並べている。

一方、C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は唯一の原因療法であることから注目され、リバピリン併用療法へ、さらには週1回の投与でIFNの血中濃度が保てるpegIFN、そして肝癌発症抑制効果がみられることから、短期・中期投与から長期投与へと保健適応が変遷してきた。

本稿では、HCVの感染経路、肝癌との関連、IFN療法およびIFN無効例に対する治療、さらにHCV感染とインスリン抵抗性についても述べる。

I. 感染経路

HCVの家族内感染については、多くの研究がなされている。母児間の感染率は約5%とされ、その際HCVRNA量の高い母親から感染するとされている。また、夫婦感染は結婚期間に比例して、HCVの感染率が増加しており、その重要性を指

九州大学病院総合診療部

摘する報告もあるが、HCVの遺伝子解析から約3%と低い。しかし、感染機会の多い特殊浴場女性従業者のHCV抗体陽性率は6.2%と高く、また、男性同性愛者間でのHCV感染事例も多く報告されている。

以上のことを踏まえて、本邦におけるHCVの主な感染経路を知るために、HCV抗体陽性率が高い福岡県H村(19.7%)¹⁾において疫学的検討を行った。その結果、1950~60年にかけてある医療機関に通院していた住民にHCV抗体陽性率が高いことが判明し、さらに、そこでは使用した注射器および針が十分に滅菌消毒されずに、繰り返し使用されていたことが判明した。台湾でもnon-disposableの注射針がC型急性肝炎の感染経路であったことが報告されている。本邦でdisposableの注射器および針などが使用され始めたのは1963年頃であり、地方まで普及したのは最近である。

以上のことから、本邦におけるHCVの感染経路は母児間感染および夫婦間感染よりも、輸血を含む医療行為が主であったと考えられた。

II. 最近のHCVの感染状況

福岡県H村において、1993年の調査でHCV抗体が陰性であった1,351例について追跡調査を2003年まで行った。新たなHCV抗体陽性例が70歳および74歳女性に認められ、いずれもHCVRNAも陽性であった。このうち1例は医療機関で下部消化管内視鏡検査(生検を含む)を受けていた。C型慢性肝炎患者の大腸ポリープ摘出術に用いた内視鏡で検査を受けた一組の夫婦が、HCVに感染し急性肝炎を発症した事例が米国で報告されている。著者らの症例も、他に感染機会などがないことから、同様な感染経路が考えられた。いずれにしても、赤十字血液センターでのスクリーニング体制の改善、disposable器材の普及などから新たなHCV感染は著明に減少していると思われる。

しかし、欧米では薬物乱用者での注射器の廻し打ちによる感染が多く報告されており、わが国でもこのような感染経路による感染が散見されている。

血液透析患者ではHCV感染例が高頻度にみられる事はすでに述べたが、その原因としてはHCV抗体陽性率が透析期間に比例して高率になっていたこと、HCV感染者の透析後の透析液にはHCVRNAが存在していることなどから、透析という行為の周辺に感染機会が多く存在していることが考えられた。また、透析に必要なヘパリン生食を作製する際に、HCV感染者の血液が誤って混入した事例もあり、血液透析施設では、リスクマネジメントも考慮した院内感染対策が必要と考えられた。

Ⅲ. 肝 炎 発 症 機 序

1. HCV感染例における肝機能異常

福岡県H村でのHCV感染306例について、年1回行われる肝機能検査の10年間の成績をまとめて検討すると、39.5%が肝機能持続正常例、41.5%が間欠異常例、19.0%が持続異常例であった。また、持続正常例には女性が多く、持続異常例には男性が多かった²⁾。

2. 肝炎発症とウイルス側因子

著者らは細胞障害性Tリンパ球(CTL)が認識するHCVコア領域に注目し、福岡県H村における肝機能持続正常例と持続異常例について、クローニング・シークエンスを行った。前者ではアミノ酸レベルでは変異がみられず、後者では変異が多くみられた。また、観察中、肝機能が正常から異常になった例では、今までなかったコア領域の変異が、出現するようになった。すなわち、HCV感染による肝障害と、HCVのコア領域のみたウイルスのquasispeciesとの関連性が示唆された²³⁾。肝病態の進行はウイルスのquasispeciesの均質化と関連しているとの報告もある。

3. 肝炎発症と宿主側因子

1) 免疫 C型慢性肝炎患者ではその末梢血のリンパ球ではIL-1 β およびTNF- α の産生能が亢進し、また、T細胞の活性化を示すとされる可溶性IL-2レセプターが血清中で高値を示している。さらに、HCV陰性の患者に比較して、CD4⁺細胞ではIFN- γ ⁺細胞が有意に増加しており、CTLの前駆細胞とされるCD28⁺CD8⁺IFN- γ ⁺細胞が増加していることも判明し、HCV感

染例における肝炎にCTLが強いかかわっていることが考えられている⁴⁾。

2) 生活習慣 福岡県H村におけるHCV慢性感染者で肝機能異常に影響を及ぼすと考えられる生活習慣因子とHCV genotype、ウイルス量を変数として多変量解析を行った。HCV慢性感染例では、重労働2時間以上、男性、飲酒歴が肝機能に影響を及ぼす因子として抽出されたが、HCV非感染者では飲酒指数のみが抽出された。HCV慢性感染者では、飲酒のみでなく、重労働も肝機能を増悪させる危険因子の一つと考えられた。

Ⅳ. 肝 癌 発 症 機 序

福岡県H村でのHCV持続感染411例において、12年間、肝癌発症について経過観察した。肝癌発症例数は、64例、15.6%であった。肝機能持続正常群からは、5年目までに0例、12年目までに74歳と80歳男性2例、1.4%であったが、肝機能間欠異常群からは、5年目に5.1%、12年目までに12.4%で、肝機能持続異常群からは、5年目までに17.7%で、12年目までに27.8%であった(図1)。肝機能異常群に有意に多くの肝癌発症がみられたことから、C型慢性肝炎における肝癌発症には、持続する炎症が重要な役割を果たしていると考えられた³⁾。

福岡県を含む九州では、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の高浸淫地区であるが、HCV感染者にHTLV-1が重複感染すると、HCV単独感染に比較して、肝癌の発症頻度が高く、また、若年で発症する傾向がみられることが、著者らの調査で判明した。その機序の詳細は不明であるが、HTLV-1感染細胞から未感染細胞に感染する際には、細胞表面のgp46を介して行われるが、肝病態が進行しているほど、このgp46に対する抗体の出現頻度が高く、抗体価も高いことから⁵⁾、HTLV-1の外被蛋白の発現が肝病態に何らかの影響を与えているものと考えられる。

Ⅴ. 治 療

1. IFN 療 法

わが国では1992年にC型慢性肝炎に対してIFNの投与が、保険適応となった。当初IFN α は24週、 β は6~8週投与の単独療法で、その効果はIFN投与終了後、ウイルスが持続的に陰性化かつ肝機能検査の正常化がみられる(著効)例は約25%で、genotype 1型/高ウイルス量の例で

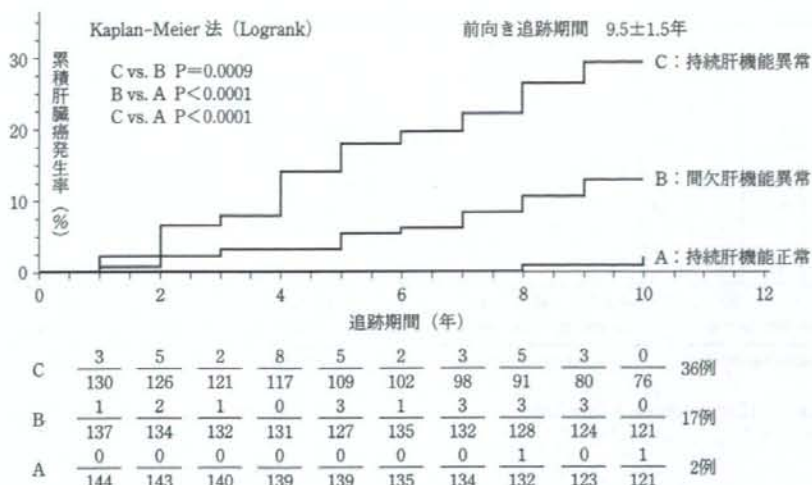


図 1 HCV 感染者の累積肝臓癌発生率 (福岡県星野村1995~2005年) IFN 導入例を除く

は、さらに低く、約5%であった⁶⁾。

このため、新たな IFN 療法として2001年より IFN α -2b+リバビリン併用療法が行われ、さらに2004年より、週1回の投与の PegIFN α -2b とリバビリン併用投与が48週間行われており、現在、この治療法が主流となっている。九州大学関連肝疾患研究会での解析では、genotype 1型/高ウイルス量579例の著効率は39.9%であった。著効に寄与する独立因子としては、低年齢、 γ GTP 低値、アルブミン高値、血小板数高値および肝組織の grading と staging が抽出された。一方、genotype 2型149例の著効率は、75.2%と、genotype 1型/高ウイルス量例に比較し、有意に高率であった。著効に寄与する因子としては、BMI 低値、 γ GTP 低値、アルブミン高値、血小板数高値および肝組織の staging であった。

また、著効例は治療開始後早期にウイルス陰性化が得られた例であった。特に genotype 1型/高ウイルス量例では、治療開始後12週までにウイルス陰性化例では68.9%とその後に陰性化した例の10.6%に比較し有意に高率であった。すなわち、12週後に陰性化した例では治療の延長が必要と考えられた⁷⁾。延長期間の検討には Accordion Theory を用いて、九州大学関連肝疾患研究会の症例で検討すると、著効を得るには pegIFN α -2b は初めてウイルス陰性化がみられるまで投与した量の6倍、RBV は4倍必要と考えられた。

治療薬の減量について体重規定総投与量からみ

ると、genotype 1型では pegIFN α -2b の規定総投与量は80%以上と80%未満の間、およびリバビリンの規定総投与量の60%以上と60%未満の間では、著効率に有意な差がみられたが(図2A)、genotype 2型では減量とその効果に有意な差はみられなかった(図2B)⁷⁾。

Genotype 1型の症例には十分な治療が必要と考えられるが、副作用などが障害となり減量・中断が多くみられる。この副作用防止を目的とした漢方薬の併用も一つの方法と考えられ、その際専門的に「証」を検討し、投与すると良好な結果が得られた。

2. IFN の肝癌発症抑制効果

著者らは IFN 投与患者の経過観察を行い、肝癌の発症について前向きに調査した。観察期間平均5.7年での肝癌発症は、IFN α 投与群では260例中6.5%、 β 投与群では91例中4.4%で、福岡県 H 村の年齢を補正した肝機能持続異常群における5年の肝癌発症率17.7%に比較し低い値であった(図3)。特に、ウイルスが持続的に陰性化した著効例や、肝機能が正常化した例に肝癌発症が少ない傾向であった。IFN β 投与群では IFN 無効例でも肝癌発症例が少ない傾向がみられた。肝癌細胞株 Huh7 および HepG2 を用いた in vitro の著者らの実験では、IFN β で処理した株のほうが、 α 処理した株より発育が抑制されており、IFN β は C 型慢性肝炎に対する効果にかかわらず、抗腫瘍効果がみられているのかも知れない⁸⁾。

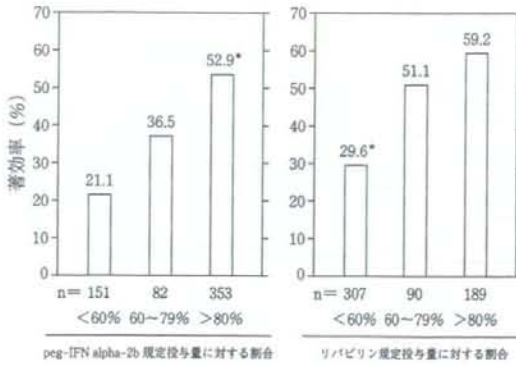


図 2A HCV genotype 1 (n=586)

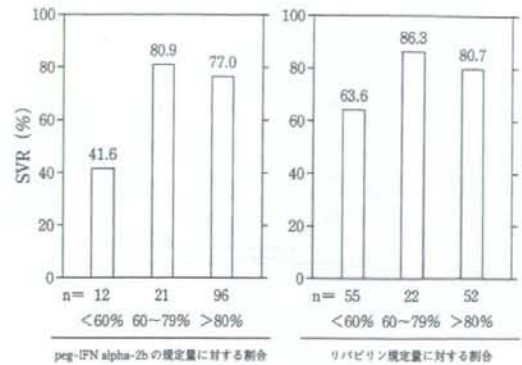


図 2B HCV genotype 2 (n=129)

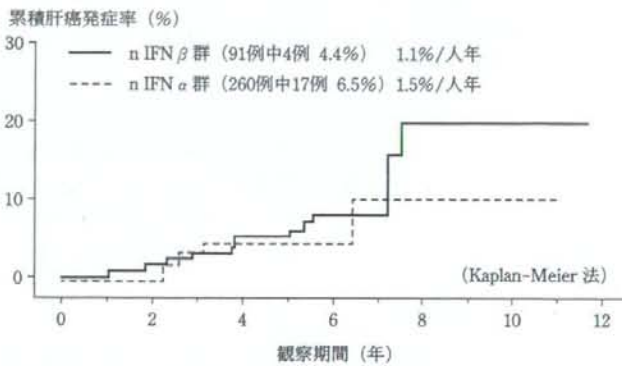


図 3 インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率

以上のことから、IFN 療法による HCV の持続的な排除が望めないような症例に対しては、肝癌発症抑制効果を期待して、IFN の少量長期投与が推奨されている。

3. IFN 以外の治療

C 型慢性肝炎患者が高頻度に肝癌を発症することを考えると、IFN 無効例あるいは、IFN 投与困難例に対しては、グリチルリチン注射製剤、小柴胡湯およびウルソデオキシコール酸の長期投与、さらには瀉血療法が行われている。いずれの治療も肝機能改善作用および肝癌発症抑制効果が報告されており、特に肝機能正常化例では非正常化例に比較し、有意に肝癌の発症を抑制している。その肝癌抑制効果の機序としては、肝炎の鎮静化による二次的な効果は勿論であるが、in vitro ではアポトーシスによる癌細胞増殖抑制や 8-OhdG の抑制による抗癌作用などが報告されている (表)⁹⁾。

VI. HCV 感染とインスリン抵抗性

HCV トランジェニック・マウスに高脂肪食を食べさせると糖尿病を発症したが、コントロール・マウスでは発症しないことと、その原因としてインスリン抵抗性が関係していることが報告されている。著者らは C 型慢性肝炎患者 81 例に対してクッキー (糖質 75 g, 脂肪 28.5 g, 蛋白質 7 g, 計 585 Kcal) を経口投与し、HOMA-IR だけでなくインスリン面積、インスリン面積×グルコース面積を指標としてインスリン抵抗性を検討した。いずれの指標でも C 型慢性肝炎患者では、コントロールに比較して高値であり、HCVRNA 量は高分子量アディポネクチンとは逆相関がみられた (図 4)¹⁰⁾。また、IFN 療法による著効率は、インスリン抵抗性が存在する例では、非存在例に比較して有意に低かった。さらに、著効例ではインスリン抵抗性が改善し、肝細胞内のインスリン

表 C型慢性肝炎に対するグリチルリチン注射製剤, ウルソデオキシコール酸, 小柴胡湯および瀉血療法との臨床効果

	グリチルリチン注射製剤	ウルソデオキシコール酸	小柴胡湯	瀉血療法
肝機能改善作用	あり	あり	あり	あり
機序	T細胞のアポトーシス誘導 HMGB1阻害作用	胆汁酸置換 細胞膜安定化 IL-2産生抑制	T細胞のアポトーシス誘導 肝線維化抑制	フリーラジカル 産生抑制
肝癌発症抑制効果	あり	可能性あり	あり	あり
機序 肝機能改善作用以外	アポトーシスによる 癌細胞増殖抑制	癌細胞増殖抑制 潜在性癌細胞の アポトーシス	アポトーシスによる 癌細胞増殖抑制 8-OHdGの抑制	8-OHdGの 抑制

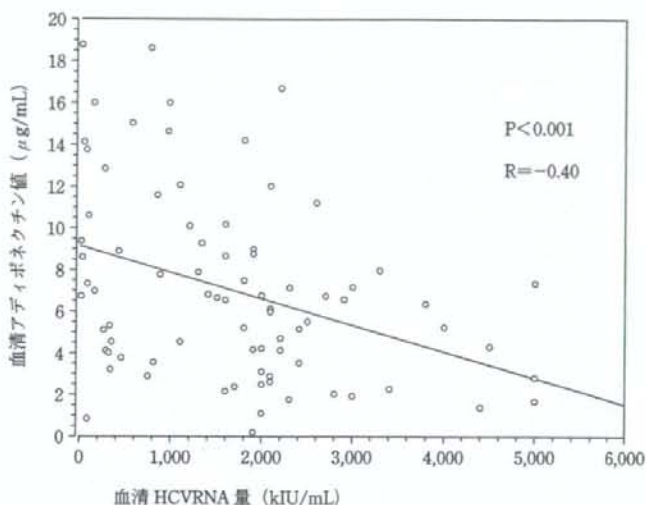


図 4 HCV RNA 量と高分子量アディポネクチン

受容体出現が増加したことも報告されており, HCV 感染とインスリン抵抗性との関連が強く示唆されている。

おわりに

わが国における HCV 感染例の感染経路は, 輸血を含む, 医療行為によるものが主流と考えられたが, 現在新たな感染は激減している。肝炎の発症機序については, 未だ不明な点が多いが, CTL を中心とした細胞性免疫とウイルスの変異との関与が考えられる。感染者に対する IFN 療法は肝機能の改善だけでなく, ウイルスの排除, さらには肝臓癌発症の防止効果もみられ有用と考えられ, さらに PegIFN α -2b+リバビリン併用療法では高い著効率が得られている。しかし, 高齢者では著効率が低いため, 治療の工夫が必要と思われる。

また, HCV 感染はインスリン抵抗性との関連が示唆されており, インスリン抵抗性は糖尿病だけでなく, 他の生活習慣病にも関連するとされている。わが国の大部分の C 型慢性肝炎患者は高齢化を迎えており, 肝癌発症だけでなく, 生活習慣病の合併についても注意を払わなければならない。

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., Yamaji, K. et al.: Hepatitis C viral quasispecies and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 25: 697-701, 1997.
- 3) 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.
- 4) Murata, M., Nabeshima, S., Maeda, N. et al.: Increased frequency of IFN-gamma-producing peripheral CD8⁺ T cells with memory-phenotype in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*, 67: 162-170, 2002.
 - 5) Takeoka, H., Furusyo, N., Toyoda, K. et al.: Antibody to the human T-lymphotropic virus type (HTLV-1) envelope protein gp 46 in patients co-infected with HCV and HTLV-1. *AM J Trop Med Hyg*, 77: 192-196, 2007.
 - 6) Hayashi, J., Kishihara, Y., Ueno, K. et al.: Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*, 158: 177-181, 1998.
 - 7) Furusyo, N., Kajiwara, E., Takahashi, K. et al.: An association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients: A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
 - 8) 林 純, 古庄憲浩, 村田昌之: C型慢性肝炎に対するインターフェロンβの意義. *臨床と研究*, 83: 770-777, 2006.
 - 9) 林 純, 古庄憲浩, 村田昌之ほか: インターフェロン無効のC型慢性肝炎に対する治療. *化学療法の領域* (印刷中).
 - 10) Furusyo, N., Sawayama, Y., Maeda, S. et al.: High molecular weight of adiponectin levels in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*, 37: 1052-1061, 2007.

臨 牀 研 究

FibroScanの臨牀的有用性について

林 純 古庄 憲浩 小川 栄一

はじめに

慢性肝臓病の予後および管理は、しばしば肝線維化の程度により決定される。このことは、C型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus: HCV)の慢性感染者においては、特に重要である。最近まで、肝生検は肝線維化を評価する唯一の方法であったが、肝生検は侵襲的で疼痛もあり¹⁾、また、生命を脅かす合併症²⁾³⁾が起る可能性もあることから、私ども医療側にとって緊張感を持って行う必要がある。また、患者も進んで受ける検査でもないため、繰り返して行うことが困難であった。特に状態の悪い患者ではなおさらであり、このような肝生検の低い容認性は治療の導入を遅らせることにもなる。また、肝線維化の評価における肝生検の正確性も疑問視される点もある。第1にサンプリング・エラーの可能性であること、第2に病理診断者の肝線維化に関する診断の差があることが考えられる⁴⁾⁵⁾。このようなことから、肝線維化の程度を正確に非侵襲的に測定することが求められ、今まではルーチンの生化学検査、血液学的検査⁶⁾、血清線維化マーカー等の組み合わせにより代用していた。

以上の点を考慮して、肝線維化を評価するために、近年新しくFibroScan (Echosens, Paris, France)が開発された(図1)。この機器を用いると肝の硬さを迅速に、非侵襲的に、しかも繰り返して測定できる利点があり、Casteraら⁷⁾やZiolら⁸⁾はC型慢性肝炎における線維化の診断に有用であることを報告している。著者らはB型慢性肝炎68例(うち肝生検施行20例)およびC型慢性肝炎161例(うち肝生検施行83例)について、FibroScanのスコアと血液生化学検査および肝生検組織像を比較検討し⁹⁾、また、インターフェロン(IFN)療法が行われたC型慢性肝炎例について継続的にFibroScanを施行したので、本稿に

はその成績を述べる。

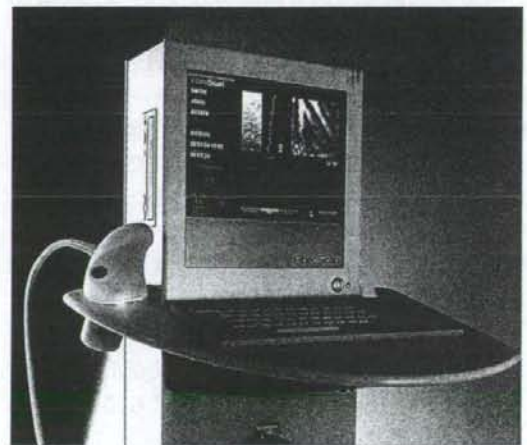
I. FibroScanの測定原理と方法

簡単にその測定原理を説明すると、プローブから発生する可聴振動の肝臓内における伝播速度は線維化が進行していると速く、軽度の場合は遅く伝播される。この原理を肝内における伝播速度を超音波により追跡し、速度の変化を解析することにより線維化の程度を定量的に測定する。

測定方法はプローブを皮膚に対して垂直にあて、呼吸で息止めをし、肋間から肝右葉に振動子を利用して振動波を送ると、あとは振動波を超音波で追跡し、その速度を解析する。測定は10回行いその中央値で表し、測定に要する時間は約5分である。この硬さは(kPa)で表される⁹⁾。

II. FibroScan値と臨床検査値との関連

B型およびC型慢性肝炎においてFibroScan



トランジェントエラストグラフィー技術を世界で初めて医療に採用
肝臓の線維化・硬さの非侵襲的、定量的測定

図1 FibroScan® 502

表 1 B型およびC型慢性肝炎における検査値と FibroScan 値との関連

項 目	B型慢性肝炎		C型慢性肝炎	
	r	P値	r	P値
年齢	0.161	0.191	0.171	0.309
AST	0.309	0.087	0.164	0.036
ALT	0.369	0.002	0.443	<0.0001
γ-GTP	0.653	<0.0001	0.287	0.0002
総ビリルビン	0.236	0.052	0.501	<0.0001
血小板数	-0.553	<0.0001	-0.424	<0.0001
プロトロンビン時間	-0.364	0.006	-0.511	<0.0001
アルブミン	-0.372	0.002	-0.554	<0.0001
ヒアルロン酸	0.663	<0.0001	0.601	<0.0001
4型コラーゲン	0.352	0.013	0.633	<0.0001
HBV DNA 量	0.124	0.312		
HCV RNA 量			0.007	0.933

値は Alanine aminotransferase (ALT) 値, γ-Glutamyl transpeptidase (γ-GTP) 値, Aspartate aminotransferase (AST)-to-platelet count ratio index (APRI: AST ÷ 正常値上限 × 100 ÷ 血小板数 (10⁹/L)), 血清ヒアルロン酸値および血清 4 型コラーゲン値と有意な正の相関を示し, 血小板数, プロトロンビン時間およびアルブミン値には有意な負の相関を示した。さらに, C 型慢性肝炎における FibroScan 値は AST 値および総ビリルビン値とも正の相関を示した。なお, FibroScan 値は年齢とは相関を示さず, B 型慢性肝炎の血清 HBVDNA 量および C 型慢性肝炎の血清 HCV RNA 量とも相関は示さなかった (表 1)。

臨床検査値を高値と低値に分けて, FibroScan 値と比較検討した。FibroScan 値は B 型および C 型慢性肝炎の AST, ALT, γ-GTP, APRI, 血清ヒアルロン酸および血清 4 型コラーゲンの高値例では低値例に比較して, 有意に高値を示し, C 型慢性肝炎例の総ビリルビン高値例では低値例に比較して, 有意に高値を示した。また, B 型および C 型慢性肝炎の血小板数, プロトロンビン時間およびアルブミンの低値例で有意な高値を示した (表 2)。

以上の結果から, FibroScan 値は線維化マーカーあるいは肝病態の進行を示す検査項目だけでなく, 肝臓の炎症を示す検査項目にも関連していることが示された。

Ⅲ. FibroScan 値と肝生検組織像との関連

肝生検組織像の評価は Bedossa ら¹⁰⁾の基準に

従って, 線維化の Stage は F1: 線維化なし, F2: 門脈域に限定した線維化, F3: 肝細胞周囲へ軽度に進展した線維化, F4: 肝細胞周囲へ高度に進展した線維化, F4: 肝硬変とし, 炎症を含む活動性の Grade は A0: 活動性なし, A1: 軽度の活動性, A2: 中等度の活動性, A3: 高度の活動性とした。

肝の線維化の Stage に対する FibroScan の中央値 (kPa) は, B 型慢性肝炎では F0: 3.5, F1: 6.4, F2: 9.5, F3: 11.4, F4: 15.4 (r=0.559, p=0.0093) で, C 型慢性肝炎では F0: 6.3, F1: 6.7, F2: 9.1, F3: 13.7, F4: 26.4 (r=0.686, p<0.0001) といずれも正の相関がみられた (図 2)。肝の活動性の Grade に対する FibroScan の中央値は, B 型慢性肝炎では A1: 5.1, A2: 10.9, A3: 5.3 で相関はみられなかった (r=0.189, p=0.4290), C 型慢性肝炎では A1: 6.7, A2: 10.8, A3: 22.5 で正の相関がみられた (r=0.420, p<0.0001) (図 3)。

FibroScan は肝生検組織像における肝の線維化と強く相関しており, C 型慢性肝炎では炎症の程度とも関連していることから, IFN の治療経過にも関連しているのではないかと推測された。

Ⅳ. C 型慢性肝炎に対する IFN 療法

C 型慢性肝炎患者では, 肝癌の発症率は AST/ALT 値が持続して異常を示す例からは年間 5~6%であったが, 持続して正常を示す例からは殆どみられなかった¹¹⁾。このことは, C 型慢性肝炎からの肝癌発症機序は, HCV 感染自体によるも

表 2 B型およびC型慢性肝炎における検査値とFibroScan値

Characteristic	B型慢性肝炎			C型慢性肝炎		
	例数	Mean ± SE (kPa)	P値	例数	Mean ± SE (kPa)	P値
年齢	≥60	12	8.6 ± 1.5	72	11.8 ± 1.3	0.0057
	<60	56	7.4 ± 0.6	89	8.0 ± 1.0	
ALT (IU/L)	≥45	12	11.4 ± 0.6	52	15.8 ± 1.6	<0.0001
	<45	56	6.8 ± 1.6	109	6.8 ± 1.6	
AST (IU/L)	≥45	15	10.1 ± 1.6	56	13.1 ± 1.5	0.0017
	<45	53	6.9 ± 0.6	105	7.4 ± 0.5	
γ-GTP (IU/L)	≥50	19	12.0 ± 1.2	50	13.4 ± 1.5	0.002
	<50	49	6.0 ± 0.4	110	8.7 ± 0.7	
総ビリルビン (mg/dL)	≥2.0	2	10.7 ± 6.9	4	31.2 ± 9.9	<0.0001
	<2.0	66	7.5 ± 0.6	157	9.5 ± 0.6	
血小板数 (10 ⁹ /L)	≥150	42	5.9 ± 0.4	63	6.3 ± 0.4	<0.0001
	100~150	17	8.3 ± 1.1	58	10.0 ± 1.0	
	<100	9	14.5 ± 2.0	40	16.3 ± 2.0	
プロトロンビン時間 (%)	≥80	32	6.9 ± 0.8	91	7.6 ± 0.4	<0.0001
	<80	22	10.3 ± 1.2	43	15.9 ± 1.9	
アルブミン (g/dL)	≥3.5	66	7.3 ± 0.5	152	9.0 ± 0.6	<0.0001
	<3.5	2	17.6 ± 8.1	9	29.9 ± 5.0	
ヒアルロン酸 (ng/mL)	≥130	7	15.1 ± 2.8	36	16.6 ± 1.7	<0.0001
	<130	39	7.4 ± 0.6	84	7.7 ± 0.6	
4型コラーゲン (ng/mL)	≥250	4	14.5 ± 4.1	22	21.6 ± 2.6	<0.0001
	<250	45	7.7 ± 0.7	108	7.9 ± 0.5	
HBV DNA 量 (log コピー/mL)	≥4.0	39	8.2 ± 0.8			0.2638
	<4.0	29	6.9 ± 0.8			
HCV RNA 量 (kIU/mL)	≥2,000			99	10.8 ± 0.8	0.376
	<2,000			53	9.5 ± 1.3	

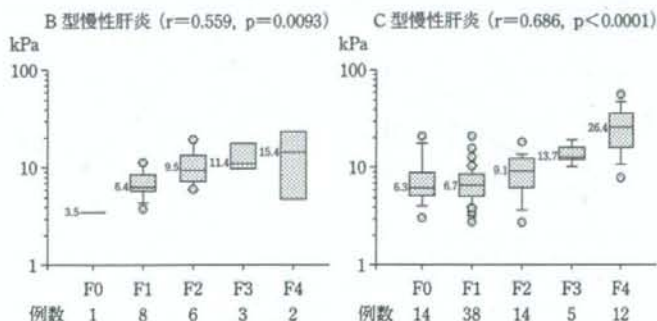


図 2 B型およびC型慢性肝炎における肝生検組織の線維化とFibroScan値との関連

のよりも、感染により引き起こされる炎症の持続が重要な役割を果たしているものと考えられた。

C型慢性肝炎に対してHCVの排除を目的として、1992年からIFN単独療法(α 型は24週、 β 型は6~8週投与)が始まった。持続的にHCVが排除され、肝機能の正常化がみられる著効例はGenotype 1型17%、2型51%であったが、IFN療法を受けた患者では肝癌発症が減少していたことも判明した¹²⁾。当然、HCVが排除された著効例

からの肝癌発症は少なかったが、HCVの排除に関係なく、AST/ALT値が正常化した例からも減少していたことが注目された¹³⁾。IFNによる直接的な抗腫瘍効果も考えられるが¹⁴⁾、肝の炎症が沈静化したことによる肝癌の発症抑制効果も考えられた。

IFNは単独療法からribavirin併用療法になり、近年、さらに週1回の投与でもIFNの血中濃度が保たれるPEG-IFN α とribavirinの併用療法が

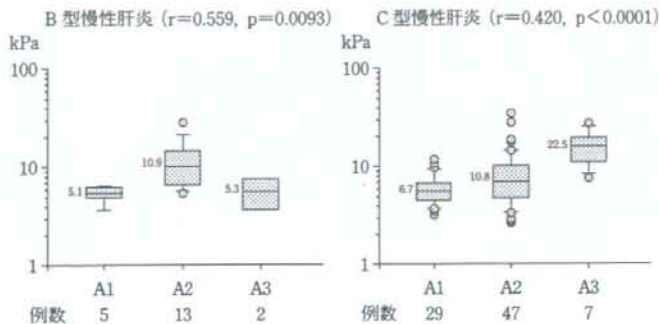


図 3 B型およびC型慢性肝炎における肝生検組織の活動性とFibroScan値との関連

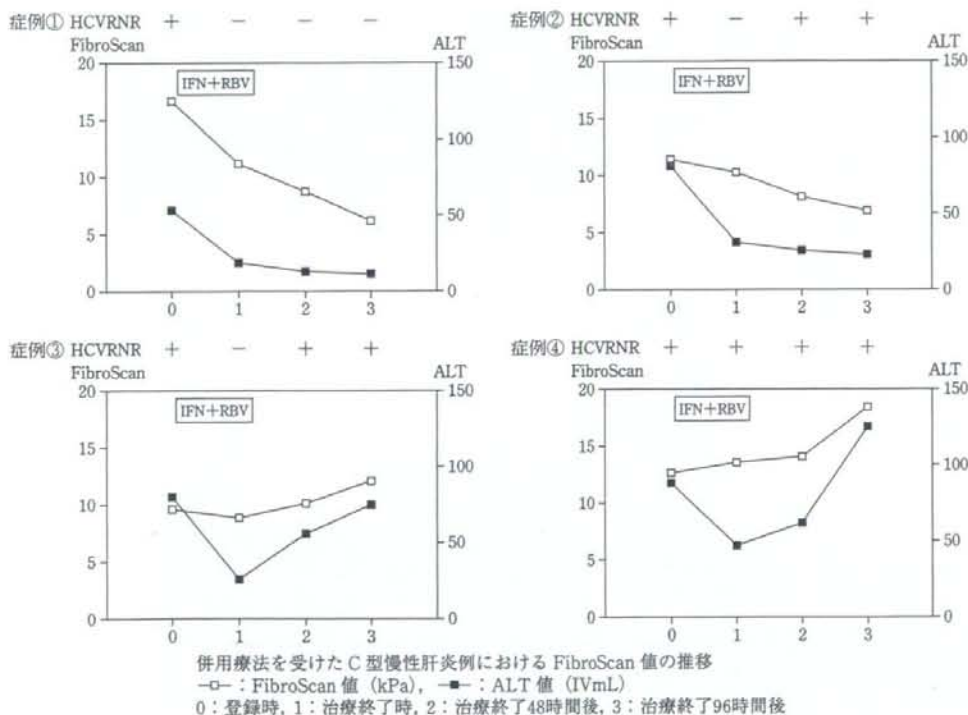


図 4 PEG-IFN α -2b+ribavirin (IFN+RBV)

中心となり、治療期間も48週となった。その著効率は genotype 1 型40%、2 型82%と飛躍的に改善された¹⁵⁾。

V. PEG-IFN α -2b+ribavirin 併用療法におけるFibroScan値の推移

C型慢性肝炎に対するFibroScan値は線維化だけでなく、炎症の程度にも相関していたため、PEG-IFN α -2b+ribavirin 併用療法におけるFi-

broScan値の推移は、治療効果を判定するのにも有用ではないかと考えられた。治療前、治療終了直後、終了1年後、終了2年後まで経過観察できた代表的症例を提示する(図4)。

症例①は66歳女性で、genotype 1 型、HCV RNA 量110 kIU/mL、肝生検組織像はF:4、A:1であった。治療によりHCV RNAは持続的に陰性化し、ALT値は治療前53 IU/mLであったが、治療後は持続的に正常となり、著効例と判定された。FibroScan値は治療前は16.7、終了直後11.2、1

年後8.7, 2年後6.1と治療経過とともに著明な低下を示した。症例②は64歳女性で, genotype 1型, HCVRNA 量1,100 kIU/mL, 肝生検組織像はF:2, A:2であった。治療によりHCVRNAは一過性に陰性化した, その後再び陽性となり, 無効例と判定された。しかし, ALT値は治療前81 IU/mLであったのが, 治療開始後30 IU/mL以下を持続している。FibroScan値は治療前11.3, 終了直後10.2, 1年後8.0, 2年後6.8と治療経過とともに低下傾向を示した。症例③は65歳女性で, genotype 1型, HCVRNA 量1,900 kIU/mL, 肝生検組織像はF:2, A:2であった。治療によりHCVRNAは一過性に陰性化した, その後再び陽性となり, 無効例と判定された。ALT値は治療前の80 IU/mLから治療終了直後には26 IU/mLと正常化した, その後再び上昇した。FibroScan値は治療前9.6, 終了直後8.8, 1年後10.1, 2年後12.1と経過とともに上昇を示した。症例④は61歳女性で, genotype 1型, HCVRNA 量1,800 kIU/mL, 肝生検組織像はF3, A2であった。治療開始後もHCVRNAは陰性化せず, ALT値も全く正常化しなかった。FibroScan値は治療前12.6, 終了直後13.5, 1年後14.0, 2年後18.4と経過とともに明らかな上昇を示した。

C型慢性肝炎においては, IFN療法によりHCVRNAが陰性化しAST/ALT値が正常化すると, 肝組織像の著明な改善がみられる¹⁶⁾ことは既に知られているが, 症例①でFibroScan値が著明に改善したことと一致していると思われる。また, IFN療法終了後, HCVRNA陰性化例だけでなく, HCVRNA陽性例でもAST/ALT値が正常化した例からも肝癌の発症率が減少しているが¹³⁾, 症例①だけでなく, 症例②のFibroScan値の低下がこれを支持しているものと思われる。また, この2例でのFibroScan値の低下は, 特に症例①では急激と考えられ, IFN療法による線維化の改善には速すぎると思われる。すなわち, FibroScan値は線維化を表すものではあるが, 特に, C型慢性肝炎では血清AST/ALT値および肝生検組織像の活動性との関連もみられたことから, これらIFN療法によるFibroScan値の低下は肝炎の沈静化も含んでいると考えられた。

お わ り に

FibroScanは肝の線維化だけでなく炎症にも関連しており, 肝の病態をトータルで評価できるも

のと思われた。また, 安全に繰り返して検査できるため, 症例の経過観察にも有用であり, IFN療法の治療効果を検討する上でも有用と考えられた。

文 献

- 1) Cadranel, J. F., Rufat, P., Degos, F.: Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*, 32: 477-481, 2000.
- 2) Bravo, A. A., Sheth, S. G., Chopra, S.: Liver biopsy. *N Engl J Med*, 344: 495-500, 2001.
- 3) 福島洋, 中嶋寿, 荻本裕子ほか: 肝生検後のhemobiliaに対してTAEが有効であった2症例. *臨床と研究*, 77: 557-560, 2000.
- 4) Regev, A., Berho, M., Jeffers, L. J. et al.: Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, 97: 2614-2618, 2002.
- 5) Bedossa, P., Dargere, D., Paradis, V.: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38: 1449-1457, 2003.
- 6) Wai, C. T., Greenon, J. K., Fontana, R. J. et al.: A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38: 518-526, 2003.
- 7) Castera, L., Vergniol, J., Foucher, J. et al.: Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128: 343-350, 2005.
- 8) Ziol, M., Handra-Luca, A., Kettaneh, A. et al.: Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 41: 48-54, 2005.
- 9) Ogawa, E., Furusyo, N., Toyoda, K. et al.: Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatology Res*, 37: 1002-1010, 2007.
- 10) Bedossa, P., Poynard, T.: An algorithm for grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 24: 289-293, 2004.
- 11) 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. *J Infect Dis*, 181: 1523-1527, 2000.
- 12) Hayashi, J., Kishihara, Y., Ueno, K. et al.: Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*, 158: 177-181, 1998.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 林 純, 古庄憲浩, 梶原英二ほか: C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法. *臨床と研究*, 85: 996-1002, 2008.
- 16) 岸原康浩, 林 純, 中島孝哉ほか: インターフェロン投与によりHCV-RNAが陰性化したC型肝炎の組織学的評価. *臨床と研究*, 70: 1846-1850, 1993.