

## (2) 風疹

風疹は21日の潜伏期間の後に発熱、淡いピンク色の発疹、耳介後部から頸部にかけてリンパ節腫脹が出現するが、3日くらいで治るため、子どもの軽いウイルス感染症と考えられている。しかし、妊娠初期の女性が感染すると、生まれてきた子どもの20%は白内障、心奇形、難聴などの先天異常をきたすため、重要なウイルス感染症の一つである。このため母体の風疹感染を理由とする人工流産が増加し、わが国の少子化問題に拍車をかけている。予防方法は風疹ワクチンの接種である。

病院感染対策としては飛沫予防策である。

## 6. おわりに

ウイルス感染症は、近年、診断および抗ウイルス薬の開発とともに制御しやすい疾患となってきてはいるが、空気感染などにより流行すると拡大しやすいウイルスや、持続感染を起こし慢性疾患の原因となったり、感染源となったりするウイルスもあり、治療だけでなく、他人への感染防止を考えた充分な対応が必要と考えられる。

(林 純, 古庄 憲浩, 村田 昌之)

### 【引用文献】

- 1) Hayashi J, Kashiwagi S, Nomura H, et al : Hepatitis B virus transmission in nursery schools. *Am J Epidemiol*, 125 : 492-498, 1987
- 2) Furusyo N, Nakashima H, Kashiwagi K, et al : Clinical outcomes of hepatitis B virus (HBV) genotypes B and C in Japanese patients with chronic HBV. *Am J Trop Med Hyg*, 67 : 170-175, 2002
- 3) Furusyo N, Hayashi J, Sawayama Y, et al : The elimination of hepatitis B virus infection: Changing seroepidemiology of hepatitis A and B virus infection in Okinawa, Japan over a 26 year period. *Am J Trop Med Hyg*, 59 : 693-698, 1998
- 4) 林 純, 古庄憲浩, 中牟田誠, 他 : HBs 抗原消失の機序とその後の問題点. *日本臨床*, 62 (増刊) 8 : 106-111, 2004
- 5) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al : Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med*, 324 : 1699-1704, 1991
- 6) Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, et al : Long-term lamivudine treatment of chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of the Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol*, 12 (4) : 561-567, 2006
- 7) 林 純, 柏木征三郎, 池松秀之, 他 : 医療従事者における HB ワクチン接種後の長期観察と追加接種について. *感染症誌*, 62 : 805-810, 1988
- 8) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, et al : Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol*, 90 : 794-799, 1995
- 9) 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
- 10) Hayashi J, Hirata M, Nakashima K, et al : Hepatitis C virus is a more likely cause of chronic liver disease in the Japanese population than hepatitis B virus. *Fukuoka Acta*

- Med, 82 : 648-654, 1991
- 11) Hayashi J, Kishihara Y, Tani Y, et al : Relationship of genotype to level of hepatitis C viraemia determined by competitive polymerase chain reaction. *J Infect*, 30 : 235-239, 1995
  - 12) 林 純 : 難治性 C 型肝炎に対するウイルスの早期陰性化率—九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) の中間成績から. *肝胆膵*, 53 (増刊) : 33-40, 2006
  - 13) Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, et al : Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *An Intern Med*, 158 : 177-181, 1998
  - 14) 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
  - 15) Nomura H, Sou S, Nagahama T, et al : Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: A randomized controlled trial. *Hepatology*, 39 : 1213-1219, 2004
  - 16) Furusyo N, Ariyama I, Chong Y, et al : A patient with primary human immunodeficiency virus infection for whom highly active antiretroviral therapy was successful. *J Infect Chemother*, 8 : 361-364, 2002
  - 17) Ariyama I, Chong Y, Murata M, et al : The effectiveness of anti-retroviral drug therapy for HIV-1 proviral DNA levels and viral selection. *J Intern Med Res*, 30 : 289-300, 2002
  - 18) 中嶋 寿, 山本哲郎, 岸原康浩, 他 : 画像上インフルエンザウイルス肺炎が疑われ, CPK 高値が認められた A 型インフルエンザの 1 症例. *臨床と研究*, 76 : 2163-2166, 1999
  - 19) 久保徳彦, 池松秀之, 鍋島茂樹, 他 : イムノクロマトグラフィーを原理としたインフルエンザ迅速診断キットの成人における有用性についての検討. *感染症誌*, 77 : 1007-1014, 2003
  - 20) 加地正英 : 抗インフルエンザ薬使用の留意点. *臨床と研究*, 83 : 1794-1798, 2006
  - 21) Tran TH, Nguyen TL, Nguen TD, et al : Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med*, 350 : 1179-1188, 2004
  - 22) 林 純, 古庄憲浩, 村田昌之, 他 : 最新のマスクとうがいの効用. *臨床と研究*, 83 : 1807-1812, 2006
  - 23) Inoue S, Yamashita K, Yamadera S, et al : Surveillance of viral gastroenteritis in Japan. Pediatric cases and outbreak incidents. *J Infect Dis*, 181 : S270-272, 2000
  - 24) 遠川政文, 澤山泰典, 鍋島茂樹, 他 : ステロイドパルス, ビタミン A 大量及びγグロブリンの併用療法が有効であった成人麻疹肺炎の 1 症例. *感染症誌*, 75 : 989-993, 2001
  - 25) 中山哲夫 : 麻疹の流行と対策. *モダンメディア*, 48 : 55-57, 2002

## 特集 最新治療の臨床試験

## II. C型肝炎治療の新戦略

7. インターフェロン無効の  
C型慢性肝炎に対する治療林 純<sup>\*1)</sup> 古庄 憲浩<sup>\*2)</sup> 村田 昌之<sup>\*3)</sup> 貝沼 茂三郎<sup>\*4)</sup> 梶原 英二<sup>\*\*</sup>

C型慢性肝炎患者が高頻度に肝がんを発症することを考えると、インターフェロン無効例に対する治療としては、肝炎鎮静化による肝がん発症抑制効果が目的と考えられる。現在、一般に行われている治療としては、グリチルリチンの静脈注射、ウルソデオキシコール酸および小柴胡湯の経口投与および瀉血療法がある。いずれの治療も肝機能改善作用および肝がん発症抑制効果が報告されており、有用と考えられる。その肝がん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も考えられるが、*in vitro*ではアポトーシスによるがん細胞増殖抑制やヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)の抑制による抗がん作用などが考えられる。

**Key Words:** グリチルリチン/ウルソデオキシコール酸/小柴胡湯/瀉血

## I はじめに

我が国は、世界的にみてもC型肝炎ウイルス(HCV)の高浸淫国であり、その感染の拡大は、主に輸血や汚染された注射器によるものと考えられている<sup>1)</sup>。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、肝硬変を経て肝がんを高率に発症することから<sup>2)</sup>、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、既に感染している患者ががん年齢になり、肝がんによる年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から、この30年間のうちに3倍に増加し、現在では34,000人に達し、悪性

新生物の中では胃がん、肺がんとはほぼ肩を並べている。

以上のことから、現在、肝がん発症抑制を目的として、C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法が推進されているところである。初期の段階ではIFNの単独療法<sup>3)</sup>であったが、2004年からはリバビリンとの併用療法<sup>4)</sup>が始まり、現在ではペグインターフェロン(PEG-IFN)αとリバビリンの併用療法が主流となった。治療終了後、持続的にウイルスが陰性化し、肝機能検査も正常化する著効例が増加したが、genotype 1b型で高ウイルス量のいわゆる難治性C型慢性肝炎における著効率は50%しかない<sup>5)</sup>。それらIFNの効果が見られない例については、IFN少量長期療法も行われるが、IFNに対する副作用が強い例、高

## The treatment for interferon-resistant chronic hepatitis C.

\*九州大学病院総合診療部 <sup>1)</sup> 教授 Jun Hayashi <sup>2)</sup> 准教授 Norihiro Furusho <sup>3)</sup> 講師 Masayuki Murata

<sup>4)</sup> Mosaburo Kainuma

\*\*新日鐵八幡記念病院消化器科 部長 Eiji Kajiwara

80 (258)



表1 C型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法の臨床効果

	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
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 HMGB-1 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
肝がん発症抑制効果	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 がん細胞増殖抑制	がん細胞増殖抑制 潜在性がん細胞の アポトーシス	アポトーシスによる がん細胞増殖抑制 8-OHdGの抑制	8-OHdGの抑制

HMGB-1: high-mobility group box-1, IL: インターロイキン, 8-OHdG: ヒドロキシデオキシグアノシン

齢者および肝病変進行例では投与困難なことも多い。

HCV感染者における肝がんの発症は、血清アミノトランスフェラーゼ値の持続異常例に多くみられ<sup>6)</sup>、さらにその値が高いほど発症率も高いことが報告されている<sup>7)</sup>。C型肝炎に対する治療の重要な目的は肝がん発症の抑制であり、そのためには肝炎の鎮静化が必要であることは論を待たない。本稿では、このことを目的とした治療薬剤あるいは治療法であるグリチルリチンの注射製剤、ウルソ酸、小柴胡湯、瀉血について、その肝がん発症抑制効果およびその機序について表1にまとめたが、以下に詳述する。

## II グリチルリチンの注射製剤

グリチルリチンは、生薬である甘草 *glycyrrhiza glabra* の根より抽出され、本邦ではアレルギー疾患への治療に使用されるだけでなく、肝疾患にも汎用されている。中でも静注グリチルリチン製剤である強力ネオミノファーゲンC (SNMC) は、ウイルス性肝炎に対して抗炎症性効果を示すことから、C型肝炎患者に対しても広く使用

され、肝がん発症抑制効果も報告されている。Araseら<sup>8)</sup>の15年のSNMC長期投与継続調査では、SNMC投与群84例中12%に肝がんが発症したが、これはSNMC非投与群の109例中25%に比較し、有意に低い発症率であり ( $p = 0.0319$ )、特にアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値の正常化群からの肝がん発症が少なかった。

グリチルリチンの抗炎症作用の機序としては、免疫を介して肝細胞障害を抑制すること、また、T細胞のアポトーシスを誘導し腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 産生を抑制することなどが報告されている。

近年、炎症あるいは壊死の範囲が拡大する原因として、細胞が壊死を起こすと、その部位からびまん性に放出される細胞外伝達物質である high-mobility group box-1 (HMGB-1) の存在が注目されている。グリチルリチンはこのHMGB-1に結合し、その活性を阻害することが報告されている<sup>9)</sup>。このことも肝炎鎮静化の作用機序の一つと考えられる。いずれにしても静注グリチルリチン製剤は肝炎の鎮静化を介して、肝がん発症抑制効

HCV (C型肝炎ウイルス)

PEG-IFN (ペグインターフェロン)

ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)

HMGB-1 (high-mobility group box-1)

IFN (インターフェロン)

SNMC (強力ネオミノファーゲンC)

TNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子 $\alpha$ )

果があると考えられるが, *in vitro* で肝がん細胞株のアポトーシス誘導もみられ, 直接的な抗腫瘍効果も考えられる。

静注グリチルリチン製剤は, 後発品を含めて数種類あるが, SNMC 以外の製剤では肝炎鎮静化作用は不十分とされ, 筆者ら<sup>10)</sup>も後発品の静注グリチルリチン製剤がC型慢性肝炎に対する効果がないことを報告した。すなわち, ALT 値が SNMC によりコントロールされていたにも関わらず, 後発品への変更により上昇し, 再び SNMC に切り替えたところ正常値となった。

その原因としては, 後発品には甘草から抽出されたグリチルリチンが充分含有されておらず, 主成分であるβ-グリチルリチンの含有も20%以上も少ないとされている。しかし, 同じ後発品でも, 静注用グリチルリチン製剤がプラスチックシリンジに予め充填してあるプレフィルドシリンジ製剤「ミノフィット®」は, グリチルリチンの含有量も多く, SNMC と同等の肝炎鎮静化作用が認められた<sup>11)</sup>。さらに, プレフィルドシリンジ製剤であるため, そのまま静注あるいは輸液バッグに混注が可能であり, 医療安全および院内感染対策上も有用であると考えられる。

### III ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

胆汁酸は, 健常時であれば細胞障害を起こさない。しかし, 種々の原因により肝障害が生じると, 肝細胞内外に胆汁酸が蓄積する。蓄積した高濃度の疎水性胆汁酸は, その界面活性作用などにより肝細胞を障害し, 肝機能はさらに低下・増悪する。近年, 胆石溶解剤であるウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid: UDCA) は, 様々な作用により肝障害改善作用を持つことが明らかとなり, 原発性胆汁性肝硬変やウイルス性慢性肝炎まで, 幅広く有効性が唱えられるようになっている。

その機序としては, 多くの研究報告がある。第1の考えとしては, UDCA は界面活性作用が弱く, ケノデオキシコール酸やデオキシコール酸な

ど, 疎水性の強い胆汁酸を置換することで効果を発揮するということである。置換作用以外にも, UDCA そのものに直接細胞膜を安定させ, 肝細胞膜を保護するとの知見もあり, ミトコンドリア膜透過性亢進を抑制させることで細胞壊死を抑制していることも明らかとなっている。*In vitro* ではあるが, UDCA は T 細胞が産生するインターロイキン (IL)-2 を抑制し, また, glucocorticoid receptor の活性を起し, ステロイド作用を呈するという成績もある。

実際に, C型慢性肝炎に対して UDCA を単独で投与し, その肝炎鎮静化作用を検討した研究は少ない。最近の Omata ら<sup>12)</sup> の多施設大規模研究では, C型慢性肝炎 596 例に対して UDCA を単独で6カ月間, 1日150mg, 600mg, 900mg 投与した3群で, 血清ALT値およびγグルタミントランスペプチダーゼ (γ GTP) 値の改善率を比較検討している。その結果, 肝機能検査の改善率は, ALT 値はそれぞれ15.3%, 29.2%, 36.2%で, γ GTP 値は22.4%, 41.0%, 50.0%であった。ALT 値は150mg に対して600mg, 900mg で有意差がみられ, γ GTP 値は900mg で有意差がみられたことから, C型慢性肝炎患者では一般に UDCA は600mg が至適投与量であるが, 炎症が胆管系細胞に及んでいる場合900mgが必要であると結論付けている。現在, C型慢性肝炎に対する UDCA の投与は900mg/日まで保険適応となっている。

原発性胆汁性肝硬変患者に UDCA が投与されている場合, 結腸直腸がんが少なく, 潰瘍性大腸炎関連結腸がんおよび炎症誘因別の消化器系悪性疾患を予防する可能性があることも示唆されつつある。以上のことから, UDCA に肝がん発症抑制効果があるかどうか注目されてきた。Tarao ら<sup>13)</sup> は, Child 分類 A の C型肝硬変 102 例に対して, 血清ALT値80IU/L以下までに低下することを目標に, SNMC, 小柴胡湯, あるいは UDCA を単剤投与した。ALT 値が80IU/L以下を保てな

UDCA (ursodeoxycholic acid: ウルソデオキシコール酸)

IL (インターロイキン)

γ GTP (γ グルタミントランスペプチダーゼ)

い場合、上記の薬剤から選択し、2剤あるいは3剤の多剤併用療法とした。5年以上観察した後、UDCAが投与されていた群(56例)と全く投与されていない非投与群(46例)に分類し、肝がんの発症を検討した。肝がん発症率は最終的にUDCA投与群では17.9%と非投与群の39.1%に比較して有意に低く( $p = 0.025$ )、UDCAに肝がん発症抑制効果がある可能性を示す成績であった。

その抗がん機序については、第1に二次胆汁酸であるデオキシコール酸は結腸上皮に多くの悪影響を及ぼし、腫瘍促進因子として影響を与えているが、UDCAはこのデオキシコール酸の糞便中濃度を減少させる。第2に、UDCAは腫瘍培養細胞株の増殖を阻害することから、直接の抗腫瘍効果も考えられる。第3に、Oyamaら<sup>14)</sup>はラットにUDCAを投与し、ジエチルニトロソミン誘発肝腫瘍の数およびグルタチオンS転移酵素陽性肝細胞の割合が有意に減少することから、UDCAは肝がん細胞の増殖を抑制するだけでなく、潜在性肝がん細胞のアポトーシスを誘発していると報告している。

以上、UDCAの肝炎鎮静作用および肝がん発症抑制作用に関する実験成績は多く報告されているが、臨床成績の報告は未だ少なく、今後に期待される。

#### IV 小柴胡湯

慢性肝炎は、漢方医学的に少陽病期にあたりと考えられ、少陽病の特徴的な腹症である胸脇苦満(自覚的な症状としては左右の肋骨弓周辺の重圧感・圧迫感、他覚的所見としては臍と乳房を結ぶ線上にある肋骨弓下の部位を頭方に向かって按じたときの圧痛)を認めることが多い。柴胡剤とは、柴胡という生薬を中心として組まれている方剤群であるが、柴胡剤には抗炎症作用、鎮静作用、抗アレルギー作用、解熱作用、鎮痙作用、鎮痛作用があると臨床的には考えられている。

Okaら<sup>15)</sup>は、肝硬変127例に小柴胡湯を投与し、非投与群126例と肝がん発症率を比較して

いる。5年間の累積肝がん発症率は、投与群では23%と、非投与群の34%に比較し低い傾向がみられ( $p = 0.071$ )、非B型肝炎では投与群は111例中22%で、非投与群の106例中39%に比較し有意に低率であった( $p = 0.024$ )。α-フェトプロテイン値が20ng/mLの症例に限定して検討すると、投与群は34例中27%で、非投与群の35例中50%に比較し低い傾向がみられた( $p = 0.062$ )。また、血清アミノトランスフェラーゼ値は投与群のほうが非投与群に比較して有意に低下していた( $p < 0.05$ )。その機序としては、基本的には小柴胡湯の構成生薬である甘草のグリチルリチン作用による肝炎の鎮静化などが考えられるが、小柴胡湯を用いた*in vitro*では、ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OhdG)の抑制やアポトーシス効果による直接的ながん細胞株に対する増殖抑制効果がみられ<sup>16)</sup>、また、ラット肝硬変モデルで、肝線維化および酵素変質病変を阻止することも示されている。

しかし、現在では血小板数が少ない症例に投与すると間質性肺炎などの副作用が出現しやすいため、肝硬変患者への投与は禁忌となっているので注意を要する。

慢性肝炎に対するその他の漢方方剤としては、補中益気湯、十全大補湯、人參養榮湯、茵陳蒿湯などを患者それぞれの証に合わせた随証投与を行い、血清アミノトランスフェラーゼ値の改善がみられたとの報告がある<sup>17)</sup>。いずれにしても、肝疾患に対する漢方方剤の投与は、漢方医学の知識を持って投与することが望まれる。

#### V 瀉血

ヒトにとって鉄は必須元素の一つであり、生命維持に必要であるが、その欠乏では貧血・細胞機能障害、過剰では鉄過剰症・細胞毒として作用する。生体内では、鉄の貯蔵臓器として最も重要な役割を果たしているのが肝臓である。肝臓では肝実質細胞とクッパー細胞でフェリチン、ヘモジダリンの形で貯蔵している。一般に、クッパー細胞

8-OhdG (ヒドロキシデオキシグアノシン)



などの網内系細胞への鉄の沈着が高度である場合をヘモジテロシス、肝細胞実質にも鉄の沈着が高度である場合をヘモクロマトーシスと表現する。肝実質細胞に鉄が過剰沈着した場合は、細胞内に2価鉄イオン( $Fe^{2+}$ )が増加すると、フェントン反応を介して過酸化水素と $Fe^{2+}$ の作用で毒性の強いヒドロキシラジカルが多量に産生され、細胞膜障害の原因となる。さらに8-OHdGが増加することでDNA障害を引き起こし、肝細胞がんの発生に影響を与えていると考えられている。全身の鉄過剰症をもたらす特異性ヘモクロマトーシスは高率に肝細胞がんを合併する。同疾患では鉄が癌がん物質であり、早期からの瀉血療法で肝硬変や肝がんへの進行を抑えることが可能である<sup>18)</sup>。

C型慢性肝炎でも肝臓の過剰鉄蓄積と肝病変の関連が報告され、瀉血療法による肝線維化進展抑制の可能性が示唆された。また、C型肝炎に伴う肝がん非合併硬変肝に比較して、肝がん合併硬変肝では有意に鉄沈着の程度が高いという報告や、肝硬変患者での肝再生結節内に鉄沈着を伴う患者での肝細胞がんの頻度は、鉄沈着を伴わない患者に比較し有意に高いとの報告などにより、C型肝炎でも肝がんへの進行に鉄が重要なプロモーターとして作用している可能性が示唆されている。除鉄療法によってトランスフェリンの産生が増大し、遊離鉄を減少させることによりフリーラジカルの産生を抑えることで、血清アミノトランスフェラーゼ値は改善すると考えられている。

Yanoら<sup>19)</sup>の多施設ランダム化比較試験では、C型慢性肝炎に対する3カ月間の瀉血療法で、瀉血治療群の血清ALTは治療開始前またはコントロール群に比較して有意な改善が示された。さらに、Katoら<sup>20)</sup>は、IFN無効のC型慢性肝炎35例に瀉血療法および鉄制限食を指導し、10年後の累積肝がん発症率を検討している。その結果、瀉血群では8.6%と非瀉血群(40例)の39%に比較し有意に低率であった( $p = 0.0182$ )。さらに、瀉血群の中でみると、血清ALT値正常群は異常群に比較して( $p = 0.0377$ )、あるいは血清フェリチン値20ng/mL以下の群は20ng/mL以上の群

に比較して( $p = 0.0057$ )、いずれも累積肝がん発症率は有意に低率であり、瀉血療法の肝がん発症抑制効果はあるものと考えられる。

瀉血療法の初期治療は、2週間～1月間隔で1回200～400mLの瀉血を繰り返す、血清フェリチン値10ng/mL以下を目標とする。その後、血清フェリチン値20ng/mL以下に保つように維持療法を行う。経過中に鉄制限食を指導することも必要である。特に、健康食品とされるウコンおよびクロレラは鉄の含有量が極めて多く、C型肝炎患者には有害と考えられ注意を要する。

## VI おわりに

C型慢性肝炎は高頻度に肝がんを発症するため、IFN無効例に対しては、積極的に上述した治療法を行うべきと考えられた。目安としては血清アミノトランスフェラーゼ値の正常化で、単独療法で不十分な場合、併用療法も有効と考えられる。肝炎鎮静による肝がん発症抑制効果もあるが、それぞれの薬剤あるいは治療による直接的な発がん抑制効果も考えられた。

## 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, Ohmiya M, Kishihara Y, et al: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* **89**: 2151-2156, 1994
- 4) Furusyo N, Katoh M, Tanabe Y, et al: Interferon alpha plus ribavirin combination treatment of Japanese chronic hepatitis C patients with HCV genotype 2: a project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *World J Gastroenterol* **12**: 784-790, 2006

- 5) 林 純: 難治性C型慢性肝炎に対するウイルスの早期陰性化率: 九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) の中間成績から. 肝胆膵 **53** (増刊): 33-40, 2006
- 6) 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
- 7) Tarao K, Takemiya S, Tamai S, et al: Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum alanine aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer* **79**: 688-694, 1997
- 8) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al: The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* **79**: 1494-1500, 1997
- 9) Mollica L, De Marchis F, Spitaleri A, et al: Glycyrrhizin binds to high-mobility group box I protein and inhibits its cytokine activities. *Chem Biol* **14**: 431-441, 2007
- 10) 古庄憲浩, 中嶋 寿, 有山 巖ほか: C型慢性肝炎に対する静注グリチルリチン治療における強力ネオミノファーゲンC (SNMC) とその後発品投与による効果の比較. 臨床と研究 **80**: 179-184, 2003
- 11) 林 純, 古庄憲浩, 村田昌之ほか: C型慢性肝炎に対するプレフィルドシリンジ製剤ミノフィット投与の有用性. 臨床と研究 **84**: 1021-1025, 2007
- 12) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al: A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* (in press)
- 13) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al: Ursodeoxycholic acid use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Biomarkers Prev* **14**: 164-169, 2005
- 14) Oyama K, Shiota G, Ito H, et al: Reduction of hepatocarcinogenesis by ursodeoxycholic acid in rats. *Carcinogenesis* **23**: 885-892, 2002
- 15) Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, et al: Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9). *Cancer* **76**: 743-749, 1995
- 16) Yano H, Mizoguchi A, Fukuda K, et al: The herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) inhibits proliferation of cancer cell lines by inducing apoptosis and arrest at the G0-G1 phase. *Cancer Res* **54**: 448-454, 1994.
- 17) 貝沼茂三郎, 嶋田 豊: 肝疾患の漢方治療. 治療 **86**: 2567-2574, 2004
- 18) Niederau C, Fisher R, Purschel A, et al: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* **110**: 1107-1119, 1996
- 19) Yano T, Hayashi H, Yoshioka K, et al: A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol* **39**: 570-574, 2004
- 20) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al: Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* **42**: 830-836, 2007



## 総 説

## 消化器病と動脈硬化症の病因としての感染症

九州大学大学院医学研究院 感染環境医学分野

九州大学病院 総合診療部

林 純, 古庄 憲浩, 澤山 泰典, 村田 昌之

## はじめに

肝臓病はアルコール、胃炎や胃・十二指腸潰瘍は食習慣やストレスが原因とされていた時代から、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus: HCV) の持続感染が慢性肝疾患の原因であることが常識となり、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter Pylori*: *H. Pylori*) 感染は胃・十二指腸潰瘍だけでなく胃癌の原因と考えられてきている。

また、動脈硬化症はいわゆる生活習慣病 (高脂血症、糖尿病、高血圧症、肥満) や喫煙などの生活習慣が原因と考えられてきたが、それらだけでは、必ずしも心血管イベントの発症を説明できないことが明らかとなり、粥状動脈硬化の成立には炎症が関与するとされる傷害反応仮説が一般に受け入れられるようになった。以上のような観点から、炎症を引き起こす新たな危険因子として肺炎クラミジア (*Chlamydia Pneumonia*: *C. Pn*) 感染が、以前より注目されているが、本稿ではそれだけでなく、動脈硬化進展の危険因子としての *H. Pylori* 感染、HCV 感染および成人 T 細胞白血病ウイルス (Human T Lymphotropic Virus Type 1: HTLV-1) 感染の重要性と著者らが得た感染症としての知見を中心に述べる。

## 1. 肺炎クラミジア感染

*C. Pn* は 1989 年に確立された第 3 のクラミジア種で、ヒトを宿主として伝播する呼吸器感染症の起原菌であり、内皮細胞やマクロファージなどを宿主として細胞内にて増殖するグラム陰性桿菌である。

血清疫学的研究で冠動脈疾患と *C. Pn* 抗体の関連が報告され、さらに PCR、免疫組織染色などを用いて、ヒトの動脈硬化病変から *C. Pn* の存在が確認され、*C. Pn* 感染が冠動脈疾患の危険因子の 1 つであることが指摘されるようになった。しかし、*C. Pn* 抗体保有からみた *C. Pn* 感染者は、一般健常人でも高頻度に見られ、著者らの調査でも、わが国、ソロモン諸島国およびネパール国での IgG 抗体保有率は 20 歳代でそれぞれ、56.1%、78.3%、58.7%といずれも既に高値を示し、IgA 抗体も同様に高値を示している<sup>1)</sup>。また、*C. Pn* 感染症は終生免疫ではなく、再感染や持続感染の存在が示されている。

福岡県 K 町の一般住民 2,410 例について、*C. Pn* 抗体を測定し、頸動脈超音波装置を用いて、総頸動脈の内膜中膜の肥厚 (Intima-Media Thickness: IMT, > 1.1mm を異常) で頸動脈硬化を診断した。*C. Pn*-IgG 抗体陽性率は頸動脈硬化群と正常群との間に差はみられなかったが、IgA 抗体陽性率は頸動脈硬化群では 41.9%と、正常群の 32.9%に比較して有意に高率であった ( $P < 0.05$ )。しかし、多変量回帰分析では頸動脈硬化の危険因子として抽出されたのは、年齢、中性脂肪、LDL-コレステロール、収縮期血圧および喫煙歴などの既知の危険因子であり、*C. Pn* は抽出されなかった<sup>2)</sup>。以上のことから、*C. Pn* は動脈硬化の initiator ではないと考えられた。

著者らは脂質代謝改善剤は血清脂質を低下させるだけでなく、頸動脈硬化の進展を抑制することを証明

Jun HAYASHI, Norihiro FURUSTO, Yasunori SAWAYAMA and Masayuki MURATA  
Department of Medicine and Surgery, Internal Medicine, Environmental Medicine and Infectious Diseases, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University  
Department of General Medicine, Kyushu University Hospital  
Chronic Infection is One of the Etiology for Digestive Diseases and Atherosclerosis

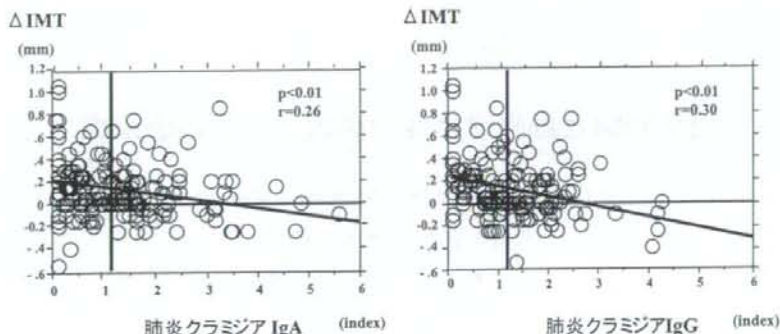


図1 抗高脂血症剤によるIMT値の変化と肺炎クラミジア抗体IgA及びIgG抗体価との関連

した<sup>3)</sup>。さらに、総コレステロール値220mg/dl以上の高脂血症患者166例(プロブコール500mg/日投与77例, プラバスタチン10mg/日投与89例)を対象とし、*C. Pn*感染が治療効果に影響を及ぼしているかどうかを検討した。*C. Pn*-IgGあるいはIgA抗体のいずれかが陽性の場合、*C. Pn*感染例とした。治療1年後の総コレステロール値の減少率は、感染例および非感染例とも21%で、LDLコレステロール値の減少率も感染例で28%と、非感染例の26%と差はみられなかった。しかし、IMT値の変化率は感染例では-6%と非感染例の-19%に比較して有意に低い改善率であった( $p < 0.001$ )。また、治療によりIMT値が正の方向に大きく減少する例は、*C. Pn*-IgAおよびIgG抗体価が低い例が多く、逆に負の方向に変化する例は抗体価が高く、IMT値と抗体価の間に有意な逆相関がみられた(図1)。特に、現在*C. Pn*が感染している可能性があると考えられる高抗体価例(C.I. > 3.0)におけるIMT値変化率は、IgA高抗体価例では-3%しかなく、IgG高抗体価例では+17%と逆に増加していた。また、心血管イベントの発症件数は感染群で2例みられたが、非感染例ではみられなかった<sup>4)</sup>。高脂血症患者における*C. Pn*感染の存在は、薬物治療による動脈硬化の進展抑制効果を減弱させ、治療予後を低下させる負の因子であることが示唆された。高脂血症のマウスに*C. Pn*を感染させると動脈硬化病変が進行するとの報告がいくつかみられるが、著者らの成績からも、*C. Pn*感染は動脈硬化の進展には関与している可能性が示唆された。

さらに、*C. Pn*抗体陽性でプロブコール500mg/日が2年投与され頸動脈硬化の改善がみられなかった15例に対して、レボフロキサシン400mg/日×2週投与し、2週休薬を3クール行ない、その後はプロブコール単独投与とした。併用治療終了後12ヶ月のIMT値は有意に改善しており、*C. Pn*抗体価の変化はみられなかったが、malondialdehyde-modified LDLコレステロールも有意に低下していた<sup>5)</sup>。以上、*C. Pn*感染が考えられる動脈硬化症に対しては抗菌薬の併用も有用である可能性が示唆された。

## 2. ヘリコバクタ・ピロリ感染

*H. Pylori*の感染は一般に衛生環境に関連しており、わが国では上下水道設備面などで衛生状態の悪い時代に出産したヒトたちが*H. Pylori*に高頻度に感染し、若年層では感染率が低いとされている。著者らの沖縄県石垣市の調査でも、*H. Pylori*抗体(ELISA法)陽性率は1993年では68.3%で、2002年には52.5%と有意の減少がみられた(年齢補正後 $p < 0.05$ )。成人における年齢別頻度をみると、1993年では、20歳代47.6%、30歳代53.7%、40歳代66.7%、50歳代81.8%、60歳代70.5%、70歳以上84.9%と年齢とともに増加傾向がみられた。2002年では、20歳代31.8%、30歳代20.5%、40歳代54.4%、50歳代59.1%、60歳代72.7%、70歳以上62.8%と20-30歳代での減少がみられ、age cohortが認められた。しかし、1-6歳までの小児においては1993年では9.6%で、2002年も10.3%と有意な減少はみられなかった(図2)。小児が最も感染する環境としては、家族内が考えられたため、*H. Pylori*抗体陽性者を発端とした家族調査を行なった。その結果、抗体陽性の母親の子供の陽性率は102例中21.6%で、陰性の母親の子供の95例中3.2%に比較して有意に高率であった( $p < 0.001$ )。一方、抗体陽性の父親の子供の陽



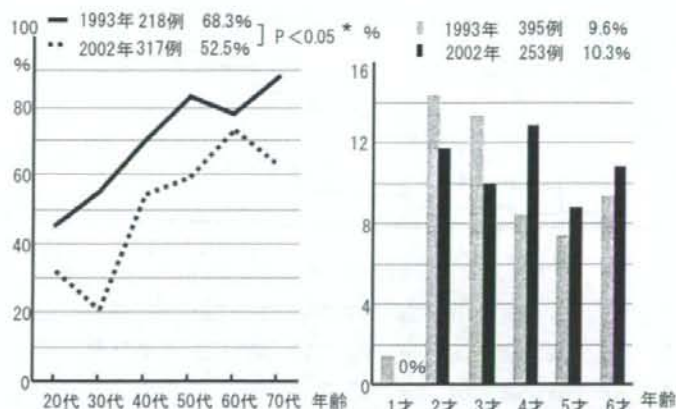


図2 沖縄県石垣市ヘリコバクタ抗体陽性率の推移—1993年と2002年の調査—

性率は112例中11.6%で、陰性の父親の子供の85例中14.1%と差はみられなかった<sup>6)</sup>。以上のことから、*H. Pylori*の感染経路として母子感染の存在が示唆された。*H. Pylori*感染は成人が感染すると急性胃炎を発症するなど一過性感染となるが、小児が感染すると持続感染となるといわれており、この点からも母子感染は重要と考えられる。

*H. Pylori*感染は慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍を発症するだけでなく、胃癌の原因としても注目されている。著者らは2004—2007年に沖縄県石垣市一般住民に対し上部内視鏡を1,776例に胃癌検診として行った。*H. Pylori*抗体陽性1,053例と陰性723例で胃病変を比較すると、それぞれ、慢性胃炎は61.8%、31.1%、胃潰瘍は8.3%、3.3%、胃癌は0.8%、0.0%で、いずれも*H. Pylori*抗体陽性に有意に高率であった(未発表)。

また、著者らは*H. Pylori*感染(感染の判定は呼気試験あるいは胃粘膜組織のウレアーゼ試験で行なった)と脳梗塞との関連についても検討した。脳梗塞患者62例の*H. Pylori*感染率は77.4%で、性・年齢をマッチした無症候性的高脂血症患者143例中44.1%に比較して有意に高率であった( $p < 0.0001$ )。脳梗塞の危険因子を多変量回帰分析にて検討すると、男性、高血圧、糖尿病、brachial-ankle pulse wave velocityの高値とともに*H. Pylori*感染も独立した危険因子として抽出された。特にラクナ梗塞でのオッズ比は9.68であったが、心原性梗塞では0.27と関連がみられなかった<sup>7)</sup>。すなわち、動脈硬化による脳梗塞に関連がみられることから、*H. Pylori*感染は*C. Pn*感染と同様に動脈硬化の進展に寄与していると考えられる。

### 3. C型肝炎ウイルス

1989年に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、世界的にみてわが国のHCVの感染率が高いこと、特に福岡県では高いことが明らかとなり<sup>8)</sup>、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。

HCVの家族内感染については、多くの研究がなされている。母子間の感染率は約5%とされ、その際HCV RNA量の高い母親から感染するとされている。また、夫婦感染もHCVの遺伝子解析から約3%と低い。著者らの疫学的調査から、わが国におけるHCVの主な感染経路は輸血を含む医療行為によるものと考えられた<sup>8)</sup>。

福岡県H村でのHCV感染例について、年1回行な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、40%が肝機能持続正常例、40%が間欠異常例、20%が持続異常例であった。これらHCV感染者を12年間、肝癌発症について経過観察すると、肝機能持続正常例からは、5年目までに0例、12年目までに



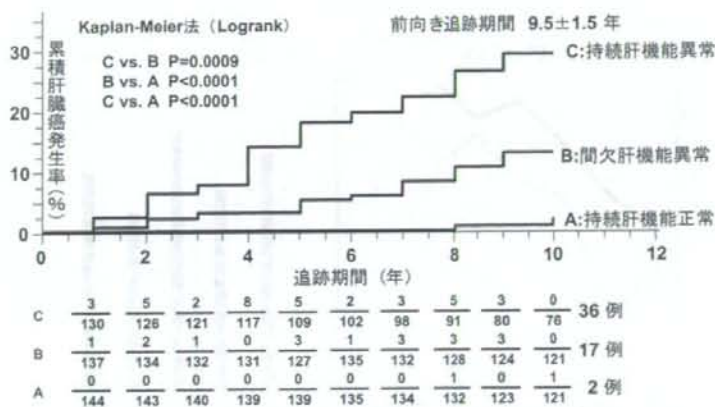


図3 HCV感染者の累積肝臓癌発生率 (1995-2005年)

74歳と80歳男性2例, 1.4%であったが, 間欠異常例からは, 5年目に5.1%, 12年目までに12.4%で, 持続異常例からは, 5年目までに17.7%で, 12年目までに27.8%であった(図3). 肝機能異常例から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<sup>9)</sup>.

上記3群間に genotype, ウイルス量による差はみられなかったが, 肝機能持続正常例ではHCVのコア領域のアミノ酸レベルでは変異がみられず, 持続異常例では変異が多くみられた<sup>10)</sup>. すなわち, HCV感染による肝障害と, HCVのコア領域でみたウイルスの quasispecies との関連性が示唆された. 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.

HCV感染者について肝炎発症機序と宿主側因子について検討した. HCV感染者の末梢血のリンパ球ではIL-1 $\beta$ およびTNF- $\alpha$ の産生能が亢進し<sup>11)</sup>, 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<sup>12)</sup>. さらに, HCV陰性の患者に比較して, CD4+細胞ではIFN- $\gamma$ +細胞が有意に増加しており, 細胞障害性Tリンパ球(CTL)の前駆細胞とされるCD28+CD8+IFN- $\gamma$ +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<sup>13)14)</sup>.

また, HCV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して, 飲酒だけでなく, 重労働2時間以上も悪影響を及ぼす因子として抽出された<sup>15)</sup>.

1992年に保険適応となったのはIFN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%と少なく, genotype 1型かつ高ウイルス量の例では, さらに減少し, 約5%であった<sup>16)17)</sup>. しかし, in vitroでIFNがヒト肝癌細胞株の増殖を抑制するだけでなく<sup>18)</sup>, IFN投与例では非投与例に比較して肝癌の発症率が低下し, 肝癌発症抑制効果もみられることから<sup>19)</sup>, 積極的にIFN療法が勧められるようになった.

現在, IFN単独療法では著効となりにくい genotype 1型かつ高ウイルス量の例には週1回の皮下注射で十分な血中濃度が保てるpeg IFN  $\alpha$ とリバビリン併用療法が行なわれている. 九州大学関連肝疾患研究会での解析では, genotype 1型かつ高ウイルス量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,  $\gamma$  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型かつ高ウイルス量例に比較し, 有意に高率であった<sup>20)</sup>.

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75g, 脂肪28.5g, 蛋白質8g, 計592kcal)を経口投与

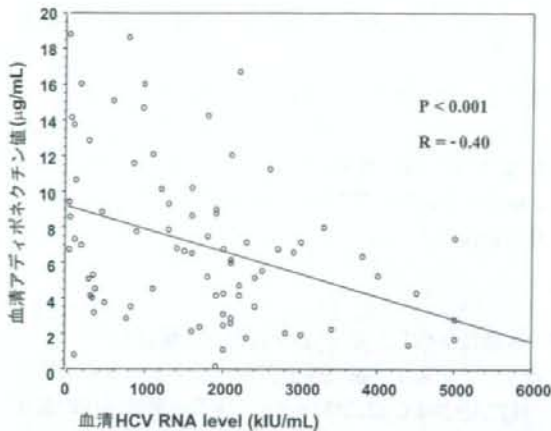


図4 HCV RNA 量と高分子量アディポネクチン

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、HCV RNA 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)<sup>21)</sup>。また、IFN 療法での著効率は、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。

インスリン抵抗性は動脈硬化進展の重要な危険因子として最近注目されている。しかし、HCV 感染者と非感染者の IMT 値を比較したが差はなく、HCV は動脈硬化の進展には影響を及ぼしてはいないと考えられた。その原因として、HCV 感染者は、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、中性脂肪値が低く、HCV 感染が引き起こすインスリン抵抗性と相殺されるためではないかと推測される。

#### 4. 成人 T 細胞白血病ウイルス

九州は、HTLV-1 の高浸淫地区であるが、沖縄県八重山地区の疫学的研究から、その感染率は若年者で減少してきていることが判明した。その原因としては、HTLV-1 感染の主要感染経路である母乳哺育の頻度の減少および母乳哺育期間の短縮が考えられた<sup>22)</sup>。

HTLV-1 感染者は成人 T 細胞白血病を発症するだけでなく、HTLV-1 関連脊髄症、肺胞気管支炎、ぶどう膜炎、関節症など悪性疾患や免疫異常症を引き起こす。以上のことから、HTLV-1 が HCV に重複感染した場合の影響を検討した。まず、HTLV-1 抗体陽性かつ HCV 抗体陽性例での HCV RNA 陽性率は 83.6% と、HCV 抗体陰性の HCV 抗体陽性例での HCV RNA 陽性率、72.6% に比較し有意に高率であることから、HTLV-1 感染は HCV の自然排除を阻害していると考えられた。また、IFN 単独療法を受けた HTLV-1 抗体陽性の C 型慢性肝炎例での著効率は 9.7% と HTLV-1 抗体陰性の例の 32.7% に比較し低率であった。HTLV-1 が HCV 感染に重複感染していると、HCV を排除しにくい状態となっていることが、著者らの疫学および臨床的研究で示唆された<sup>23)</sup>。

さらに、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も判明した。その詳細な機序は不明であるが、HTLV-1 感染細胞から未感染細胞に感染する際には、細胞表面蛋白である gp46 を介して行われるが、この gp46 に対する抗体の出現頻度は、無症候性の HTLV-1 感染者では低く、成人 T 細胞白血病や HTLV-1 関連脊髄症を発症した患者では高くなっていることが報告されている。HTLV-1 が重複感染した HCV 感染者でも、肝病変が進行するほど gp46

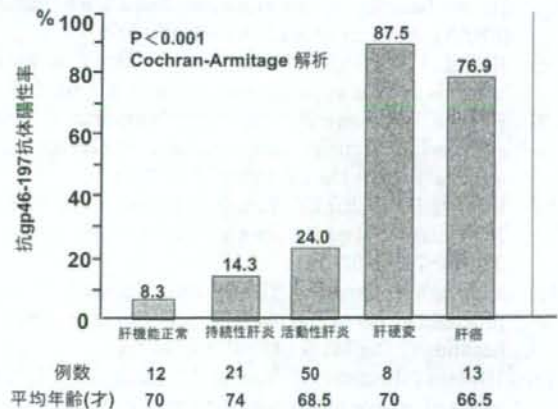


図5 HCV/HTLV-1 重複感染患者における肝病態と抗 gp46-197 抗体陽性率



抗体の出現頻度も抗体価も高いことから(図5)<sup>24)</sup>, 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型慢性肝疾患の進展、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, Furusho 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- $\alpha$  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- $\gamma$ -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-gamma-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- $\alpha$  and  $\beta$  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-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.
  - 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. *Hepatology Res* 37 : 1052-1061, 2007.
  - 21) Furusyo N, Kajiura 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-1) Envelope Protein Gp46 in Patients Co-infected with HCV and HTLV-1. *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

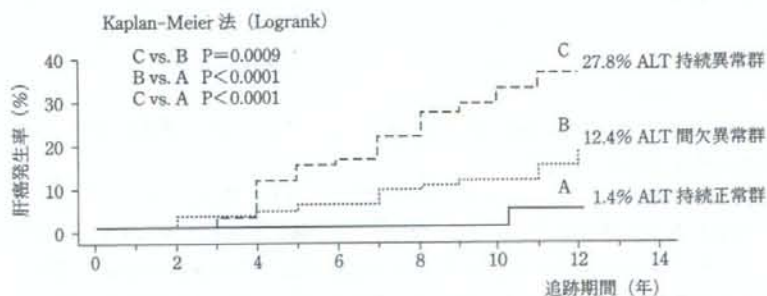
林 純<sup>①</sup> 古庄 憲浩<sup>①</sup> 梶原 英二<sup>②</sup>  
 中牟田 誠<sup>③</sup> 野村 秀幸<sup>④</sup> 高橋 和弘<sup>⑤</sup>  
 丸山 俊博<sup>⑥</sup> 増本 陽秀<sup>⑦</sup> 田邊 雄一<sup>⑧</sup>  
 遠城寺 宗近<sup>⑨</sup>

## 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型慢性肝炎患者は年間5~6%は肝癌を発症することが判明している<sup>1)</sup>(図1)。HCV感染者が癌年齢に達してきた現在、わが国における肝癌による年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から、この30年間に3倍に増加し、現在では34,000人に達し、悪性新生物の中では胃癌、肺癌とは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( $\alpha$ 型は24週、 $\beta$ 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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>、さらに週1回の投与で有効性がみられるpegIFN $\alpha$ との併用では



文献1) 改変

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 $\alpha$  + 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 $\alpha$  + 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 $\alpha$  + 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 $\alpha$ + 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<sup>4)</sup>。治療終了後24週以

上経ても血中のHCVRNA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 $\alpha$  + 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<sup>5)</sup>はgenotype 1型に対する治療に関しては、最初の20週でのpegIFN $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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%	
BMI	≥65歳	66.7%	0.015	血小板	<16万	61.5%	0.013
	<23.3	83.9%			≥16万	82.7%	
ALT	≥23.3	64.1%	0.280	CCr	<93.6	71.4%	0.276
	<30	78.3%			≥93.6	77.9%	
γGTP	30~59	71.4%	0.025	Grading	A0~A1	73.3%	0.678
	≥60	75.0%			A2~A3	80.7%	
γGTP	<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 $\alpha$ 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<sup>3)</sup>(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 $\alpha$ 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 $\alpha$  + 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<sup>6)</sup>はgenotype 1のC型慢性肝炎225例に対して、pegIFN $\alpha$  + 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HCV RNA 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HCV RNA 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HCV RNA 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 Theory<sup>7)</sup>を用いてKULDSの症例での成績を参考にして検討すると、pegIFN $\alpha$ -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 $\alpha$ + 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%、肝臓発症が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

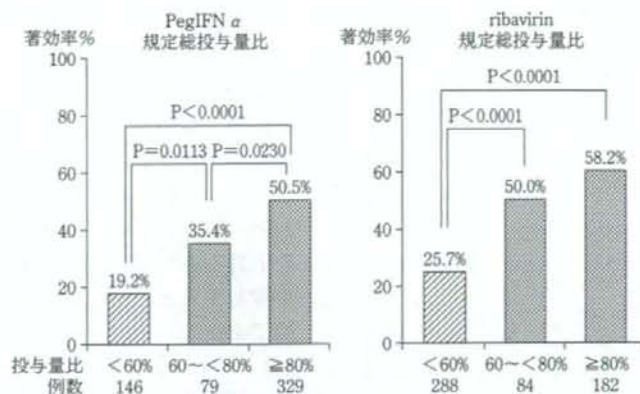


図 2a Genotype 1 型かつ高 HCV 量554例における体重規定総投与量別の著効率

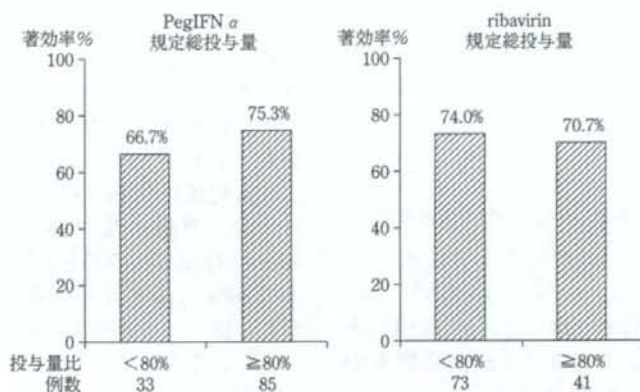


図 2b Genotype 2 型129例における体重規定総投与量別著効率

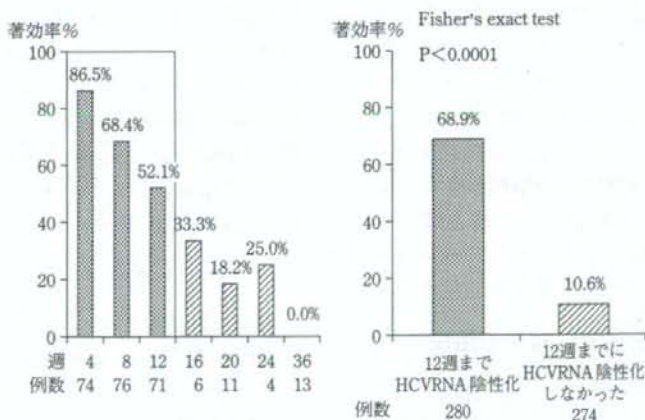


図 3 Genotype 1 型高 HCV 量554例における HCV RNA 陰性化時期別の著効率



表 3 PegIFN $\alpha$ -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
肝癌	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 $\beta$  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 $\alpha$  + 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 $\alpha$  + 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 $\alpha$  を6ヵ月間単独投与し、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<sup>8)</sup>。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 $\alpha$  + 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<sup>9)</sup> 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 $\alpha$  + 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<sup>2)</sup> (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<sup>10)</sup>。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