

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

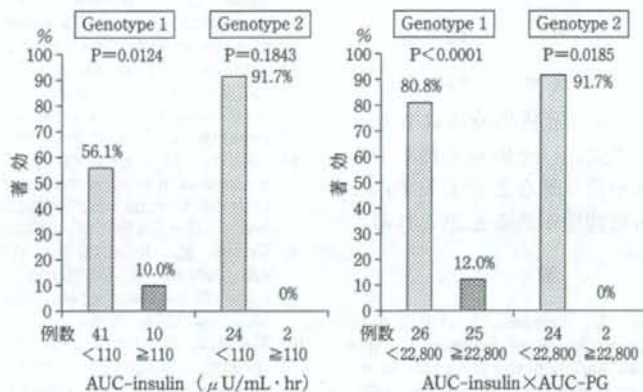


図 4b Genotype 1 型51例および 2 型26例における著効例とインスリン抵抗性との関連

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 x 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  $\alpha$  + 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  $\gamma$  GTP 値が治療における負の因子として抽出されたが、 $\gamma$  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  $\alpha$  + 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  $\alpha$  + 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 $\alpha$  + ribavirin 併用療法による著効率は、血清低比重リボプロテイ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 $\alpha$  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<sup>2)</sup>。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 $\alpha$  + 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 alpha-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- $\alpha$ -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  $\alpha$  or peginterferon  $\alpha$  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

## H C V

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、肺癌とは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、リバビリン併用療法へ、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

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%)<sup>1)</sup>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。

九州大学病院総合診療部

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、リスクマネー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<sup>2)</sup>。

#### 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・シーケンスを行った。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<sup>2)3)</sup>。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 $\beta$ およびTNF- $\alpha$ 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<sup>+</sup>細胞ではIFN- $\gamma$ <sup>+</sup>細胞が有意に増加しており、CTLの前駆細胞とされるCD28<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>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が強くかかわっていることが考えられている<sup>4)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>5)</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。

### 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 $\alpha$ は24週、 $\beta$ 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

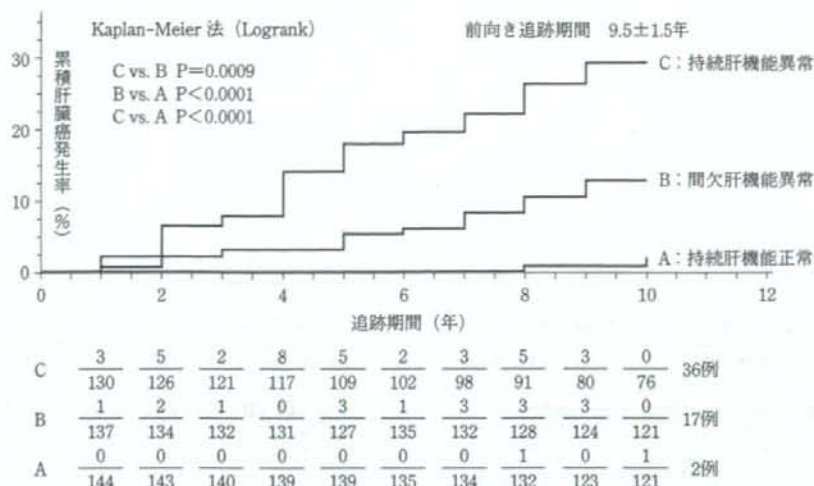


図 1 HCV 感染者の累積肝臓癌発生率 (福岡県星野村1995~2005年) IFN 導入例を除く

は、さらに低く、約5%であった<sup>6)</sup>。

このため、新たな IFN 療法として2001年より IFN  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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、 $\gamma$ 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/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、 $\gamma$ 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<sup>7)</sup>。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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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)<sup>7)</sup>。

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  $\alpha$  投与群では260例中6.5%、 $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$  で処理した株のほうが、 $\alpha$  処理した株より発育が抑制されており、IFN  $\beta$  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<sup>8)</sup>。

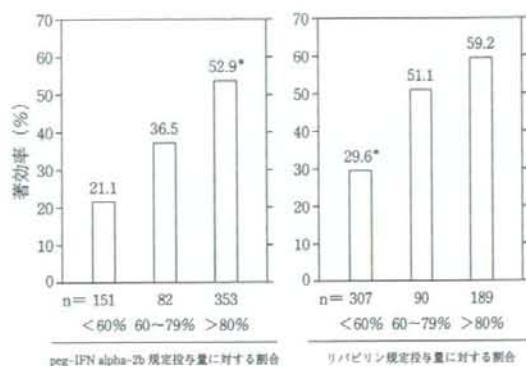


図 2A HCV genotype 1 (n=586)

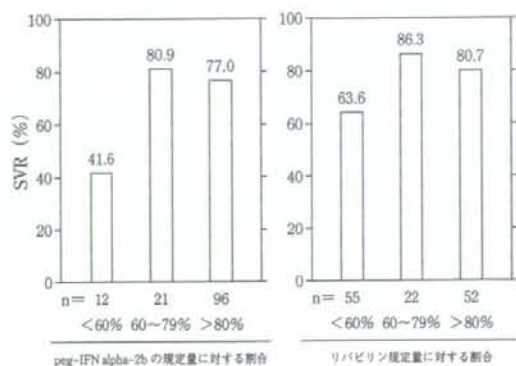


図 2B HCV genotype 2 (n=129)

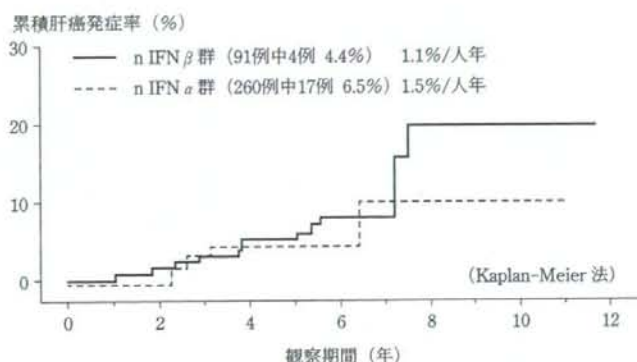


図 3 インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率

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)<sup>9)</sup>。

## 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75g, 脂肪28.5g, 蛋白質7g, 計585Kcal)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、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>10)</sup>。また、IFN療法による有効率は、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、有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

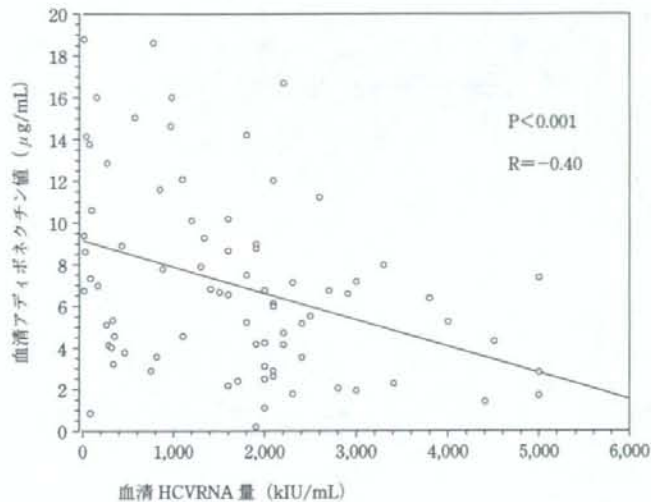


図 4 HCV RNA量と高分子量アディポネクチン

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 $\alpha$ -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<sup>+</sup> 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. *臨牀と研究*, 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<sup>1)</sup>、また、生命を脅かす合併症<sup>2)3)</sup>が起こ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<sup>4)5)</sup>。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<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>や Zioliら<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>、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

九州大学病院総合診療部

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<sup>9)</sup>。

### 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
$\gamma$ -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,  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP) 値, Aspartate aminotransferase (AST)-to-platelet count ratio index (APRI:  $AST \div$  正常値上限  $\times 100 \div$  血小板数 ( $10^9/L$ )), 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 HCVRNA 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,  $\gamma$ -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<sup>10)</sup>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, F2: 肝細胞周囲へ軽度に進化した線維化, F3: 肝細胞周囲へ高度に進化した線維化, 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が ( $r=0.189$ ,  $p=0.4290$ ), 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<sup>11)</sup>。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 <sup>9</sup> /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	

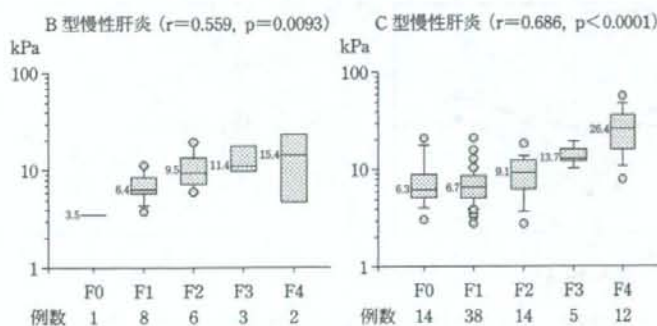


図 2 B型およびC型慢性肝炎における肝生検組織の線維化とFibroScan値との関連

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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。IFNによる直接的な抗腫瘍効果も考えられるが<sup>14)</sup>、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-IFNαとribavirinの併用療法が

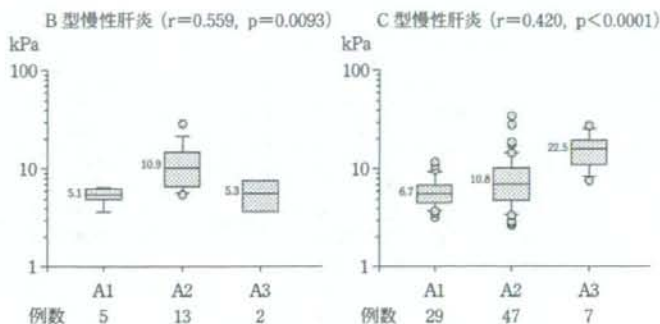


図 3 B型およびC型慢性肝炎における肝生検組織の活動性とFibroScan値との関連

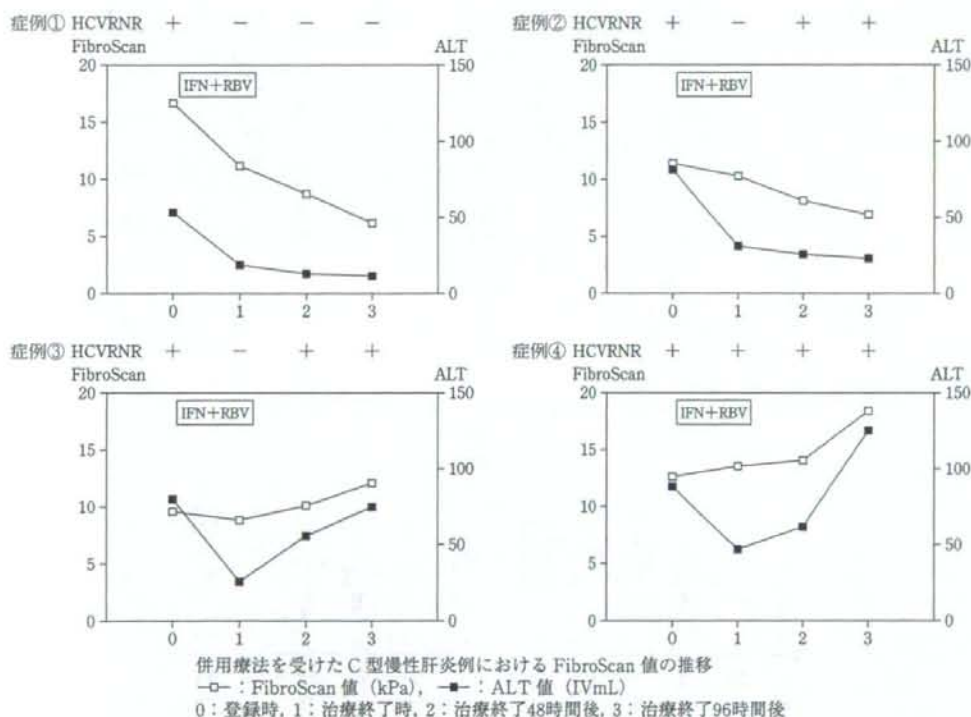


図 4 PEG-IFN  $\alpha$ -2b + ribavirin (IFN + RBV)

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<sup>15)</sup>。

### V. PEG-IFN $\alpha$ -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、炎症の程度にも関連していたため、PEG-IFN  $\alpha$ -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、HCVRNA量110 kIU/mL、肝生検組織像はF:4、A:1であった。治療によりHCVRNA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<sup>16)</sup>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臓の発症率が減少している<sup>13)</sup>が, 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. *臨牀と研究*, 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. *Hepatol 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 alpha 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- $\alpha$  and  $\beta$  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. *臨牀と研究*, 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. *臨牀と研究*, 70: 1846-1850, 1993.

連載

# 性感染症と戦

企画協力  
小野寺昭一  
東京慈恵会医科大学教授

第8回

林 純

九州大学病院総合診療部  
九州大学大学院医学研究院 感染環境分野 教授

肝炎ウイルスとしては現在、A、B、C、DおよびE型があるが(表1)、このうち性感染症として一般に認められているのは、A、BおよびC型肝炎ウイルスである。A型肝炎ウイルス(Hepatitis A Virus:HAV)はオーラル・セックスにより経口感染するが慢性化はなく、B型肝炎ウイルス(Hepatitis B Virus:HBV)はいわゆる性交だけでなくディープ・キスでも感染し、基本的には慢性化はないものの劇症化の可能性がある。

C型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus:HCV)は性感染症としての感染率は低く、急性肝炎としての症状も軽度であるが、高率に慢性化する。性感染症

## 性感染症としての肝炎

という視点から、HAV、HBVおよびHCVについて述べていく。

### ホモセクシャルのHAV糞口感染例が出現

HAVの主な感染経路は、糞口感染である。すなわち、感染者の糞便中に排泄されたHAVが、なんらかの媒介体を介して未感染者の口に入り感染が成立する。わが国においては衛生環境の改善により、かつてのようなHAV感染の大流行はなくなったが、散発性急性肝炎の中には、A型肝炎が30%前後を占めている。従来は、カキなどの二枚貝の生食による季節的な発生が主であったが、男性同性愛者間では性行為の一種(アナル-オーラル・セックス)により感染が起こることから、性感染症にも分類されている。

A型急性肝炎の臨床的特徴は、B型、C型に比較して38℃以上の発熱と上腹部痛、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状、全身倦怠感、黄疸も高頻度に見られるが、慢性化することはない。

診断 A型急性肝炎は、血清中にIgM型HA抗体を検出することで診断され

る。IgM型HA抗体は、一般にA型肝炎の発症早期より血中に出現し、3~6カ月間見られる。

治療 通常は特別な治療を必要とせず3カ月以内に治癒するが、劇症肝炎や胆汁鬱滞を来し、ステロイドの投与を必要とするような重症化例も散見される。A型肝炎の重症化の要因は従来、患者の高齢化など宿主因子によるものと考えられてきたが、ウイルス側の因子との関連も報告されるようになった。HAVの5'側非翻訳領域にHAVの増殖能に影響を与えるサイトがあり、その変異により感染ウイルス量が高値となり、重症化を引き起こすのではないかと考えられている。

予防 HAV感染予防に対しては、HAワクチンの接種が有効である。ワクチンによるHA抗体獲得率は、3回の接種により5年後でもほぼ100%の抗体獲得率であった。

### 劇症化しやすいHBV感染

HBVの感染経路としては、血液を介しての感染で輸血、医療行為などが主であるが、ヒトとヒトとの密接な接触

表1 肝炎ウイルスの種類

ウイルス	核酸			感染経路	慢性化	
	種類		サイズ			
A型肝炎ウイルス(HAV)	RNA	一本鎖	線状	7.5kb	経口	なし
B型肝炎ウイルス(HBV)	DNA	二本鎖	環状(不完全)	3.2kb	非経口	あり
C型肝炎ウイルス(HCV)	RNA	一本鎖	線状	9.5kb	非経口	あり
D型肝炎ウイルス(HDV)	RNA	一本鎖	環状	1.7kb	非経口(HBVに重複感染)	あり
E型肝炎ウイルス(HEV)	RNA	一本鎖	線状	8.5kb	主に経口	なし

表2 特殊浴場女性従業員におけるHBc抗体、HCV抗体およびTP抗体の陽性率

対象	例数	HBc抗体 陽性 (%)	HCV抗体 陽性 (%)	TP抗体 陽性 (%)
特殊浴場女性従業員	354	100 (28.2)*	33 (9.3)*	89 (25.1)*
女性献血者	424	104 (21.7)	5 (1.2)	01 (0.2)

\*:  $p < 0.001$

表3 特殊浴場女性従業員におけるTP抗体別のHBc抗体、HCV抗体陽性率

TP抗体	例数	HBc抗体 陽性 (%)	HCV抗体 陽性 (%)
陽性	89	37 (41.6)*	21 (23.6)*
陰性	265	35 (13.2)	12 (4.5)

\*:  $p < 0.001$

澤山泰典、林純、岸原唐浩、古庄憲浩、古部治邦、菅見紀久男、柏本証三郎  
: 日本性感染症誌 8: 116-121, 1997を改変

でも感染する。HBV感染様式には持続感染と一過性感染がある。免疫機能の未熟な3歳以下の乳幼児がHBVに感染すると高率に持続感染(キャリア)に移行することが知られている。

B型急性肝炎では、一定の潜伏期の後に、黄疸、発熱、消化器症状、倦怠感などで発症し、血液生化学的には、AST、ALT、LDHが著明に上昇し、総ビリルビンも上昇することが多い。他のウイルス性肝炎と比較して、劇症肝炎への移行が最も多いので注意を要する。急性肝炎の劇症化の機序は、細胞傷害性T細胞の活性化を抑制するHBe抗原を産生しないHBV、すなわち変異株に感染することによって起こることが明らかになっている。

### 慢性化しやすい 欧米型HBVが進出

現在のB型急性肝炎の大部分は性行為によるとされている。特筆すべき点は、genotype Aによる急性肝炎の頻度が増加してきていることである。genotypeの分布には地域差があり、わが国のHBVキャリアはgenotype B、Cが大半を占め、genotype Aは

本来極めてまれであった。しかし、近年、性習慣の変化や多様化から、欧米やフィリピンに多いとされるgenotype Aによる急性肝炎が急速に都市部から広がりを見せ、最近ではB型急性肝炎の約50%を占めている。

Genotype Aによる急性肝炎の特徴は家族歴がなく、男性が90%以上を占め、感染経路は性行為が疑われることが多くホモセクシャルが約50%を占めるとされている。genotype B、Cの成人感染は慢性化することはないが、genotype Aに感染した場合、約10%は慢性化する。

私たちはヒト免疫不全ウイルス(HIV)およびHBVの重複感染があるセックス・パートナーとのディープ・キスのみで感染したgenotype AのB型急性肝炎を発症した男性同性愛者を経験したが、HIVには感染していなかった。HBVはHIVに比較して、血液中だけでなく唾液中でもウイルス量が多いため、感染しやすいと考えられた。

私たちが行った特殊浴場女性従業員についての調査(表2)では、一度感染すると生涯持続して検出されるHBc抗体の陽性率は、28.2%と女性献血者

に比べて有意に高率であった。25.1%にトレポネーマ・パリドム(TP;梅毒トレポネーマ)抗体が認められたため、このTP抗体の有無とHBc抗体について検討した。

表3に示すように、TP抗体陽性89例中、41.6%がHBc抗体陽性であり、TP抗体陰性例の13.2%に比べて有意に高率であった。以上から、性行為の頻度が高い特殊浴場女性従業員ではHBVに高率に感染し、特に梅毒に罹患し粘膜に損傷がある場合には、その危険性が高いことが示唆された。

診断 B型急性肝炎の場合のHBV関連マーカーの経時的推移では、潜伏期から、HBs抗原、HBe抗原、HBV DNAが陽性となり、IgM型HBc抗体も陽性となる。発症後は、早期にHBe抗原およびHBV DNAの陰性化、HBe抗体の陽性化が見られ、徐々にHBs抗原価も低下する。以後は、臨床症状の改善とともに、HBs抗原は陰性化し、肝機能検査が正常域となってB型急性肝炎は治癒する。

治療 一般に、特にgenotype BあるいはCのHBVが成人に感染した場合、慢性化することはなく、特別な治療をしなくても、self limited(自己限定性)で血液中よりHBs抗原およびHBV DNAが3カ月以内にほぼ消失するが、肝臓の組織内にはHBV DNAが残存していることが知られている。

B型慢性肝炎に対する治療としては、インターフェロン(IFN)の6カ月投与、あるいは核酸誘導体であるラミブジン、ラミブジン+アデホビルビロキシルの併用、あるいはエンテカビル水和物が投与されている。核酸誘導体のほうがIFNより副作用も少なくウ

ウイルス血症改善効果も確実であるが、長期投与が必要であり、また長期投与により耐性ウイルスの出現が問題である。また、核酸誘導体は催奇形性もあるため妊娠の可能性がある人や妊娠希望者には投与できない。

B型急性肝炎に対しても、重症化の危険性がある場合など、上述の核酸誘導体の投与がなされている。近年、劇症肝炎の治療としては生体肝移植が積極的に進められている。

予防 HBVキャリアには血液および体液が感染源となるため、日常の自己管理と他人への感染予防を指導する必要がある。

性行為によるHBV感染は、セックスパートナーの一方がHBV感染者である場合に起こる。HBV感染者と結婚する場合、その相手がHBVに未感染（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のいずれもが陰性）であれば、HBワクチンの接種が勧められる。

HBワクチン3回接種後のHBs抗体獲得率は80～95%である。感染防止に対する有効性については、母子間感染だけでなく、性行為による感染予防として男性同性愛者間での感染防止も報告されている。

## 梅毒の罹患と関連するHCV感染

わが国はHCVの高浸淫国で、その主な感染経路は医療行為によるものと考えられる。わが国の genotype は1b型（80%）、2a型、2b型である。

C型急性肝炎の症状、経過は他のウイルス肝炎とはほぼ同様であるが、一般にはA型急性肝炎、B型急性肝炎に比べ軽度で、劇症化はまれである。しか

し、A型肝炎と異なり、HCV感染にはHBV感染と同様に一過性感染だけでなく持続感染がある。さらに、HBV感染と異なる点としては、免疫能の発達した成人でも、HCVに感染すると高率に持続感染に移行することが知られている。すなわち、急性肝炎の60～80%は慢性肝疾患へ移行するとされている。わが国での慢性肝疾患に占めるHCV感染は60%で、病型別では慢性肝炎の50%、肝硬変の70%、肝がんの80%である。

HCVの夫婦間感染率は4～5%と低い。女性の性感染症患者におけるHCV抗体陽性率は6.1%で、女性献血者の1.6%に比較して有意に高率であった。また、男性の性感染症患者では2.9%と、男性献血者の1.7%に比べて有意に高率であった。性感染症のうち梅毒患者でのHCV抗体陽性率が、男性で4.1%、女性で5.3%といずれも高率であった。

また、特殊浴場女性従業員におけるHCV抗体陽性率は9.3%と、女性献血者の1.2%に比べて有意に高率であった（表2）。TP抗体との関連を見ると（表3）、TP抗体陽性例89例中、23.6%がHCV抗体陽性であり、TP抗体陰性例の4.5%に比べて有意に高率であった。この成績は、前述のHBVと同様に梅毒の罹患との関連を証明するものであり、梅毒により粘膜に傷があれば、感染が成立するものと考えられる。この成績は、通常の夫婦間の検討とは矛盾する結果であるが、特殊浴場女性従業員の場合は性行為の回数が多く、性感染症に罹患する機会が多く、HCV感染の機会も多いと考えられる。

診断 HCV抗体はHCVに感染した

既往を表し、このうちHCV RNAが陽性であれば、現在HCVに感染していることを示す。C型急性肝炎では初期にはHCV RNAのみが陽性で、HCV抗体は感染後2～6カ月で出現するため見逃すことがある。その他のHCV関連マーカーとしては、HCV RNA量およびHCVコア蛋白量はウイルス量を表し、IFN療法の効果および感染力と関連性があり、genotypeはIFN療法の効果予測に重要なマーカーである。治療 C型急性肝炎は高率に慢性化するため、1～3カ月の観察で、血中よりHCV RNAが消失していない場合、積極的にIFN療法を行うことが望ましいと思われる。急性肝炎に対するIFN療法の効果は、genotypeおよびHCV RNA量にかかわらず80%と慢性肝炎に比較して高率で、完全に慢性肝炎となつてからIFNを投与するより有効性が高い。ただし、C型急性肝炎に対するIFN療法は、医療現場での針刺し事故などによる感染のみ労働災害として保険適応である。

慢性肝炎にもIFN療法であるが、genotype 1b型かつ高HCV RNA量の例に対しては、長期に血中にIFNが維持されるペグインターフェロン（pegIFN）とリバビリンの併用療法が行われ、有効率は50%である。ちなみに genotype 2aおよび2b型での有効率は80%である。有効例では治療終了後も持続してHCV RNAは陰性であり、肝機能検査も正常化し、肝組織の改善も見られ、肝がんの発症もほとんど見られない。

予防 ワクチンも開発されておらず、性感染症の予防対策としてはコンドームの使用以外ない。

MM



## OBSERVATIONS

## Association Between Smoking, Hematological Parameters, and Metabolic Syndrome in Japanese Men

Cigarette smoking increases the risk for metabolic syndrome (1), and it may also affect hematological parameters (2). Because certain hematological parameters may be associated with metabolic syndrome (3), we have investigated whether the mode of association between smoking and metabolic syndrome varies according to hematological parameters.

Among individuals who had undergone a general health screening test between 1994 and 2003, 27,972 subjects (9,729 never smokers [ $52.8 \pm 10.7$  years], 7,242 former smokers [ $54.8 \pm 9.9$  years], and 11,001 current smokers [ $50.4 \pm 9.8$  years]) answered in full a questionnaire concerning their smoking habits and were enrolled in the current study. Metabolic syndrome was defined as the presence of three or more of the following: 1) fasting glucose  $\geq 110$  mg/dl, 2) blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg, 3) triglycerides  $\geq 150$  mg/dl, 4) HDL cholesterol  $< 40$  mg/dl, and 5) BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. The interquartile cutoff points were 4,700, 5,500, and 6,600 cells/ $\mu$ l for white blood cell (WBC) count and 14.4, 15.1, and 15.7 g/dl for hemoglobin level.

Compared with the never smokers, the WBC count and hemoglobin level were significantly higher in the current smokers ( $5,200 \pm 1,200$  vs.  $6,400 \pm 1,800$  cells/ $\mu$ l,  $P < 0.0001$ , and  $14.8 \pm 1.0$  vs.  $15.2 \pm 1.0$  mg/dl,  $P < 0.0001$ , respectively). After adjusting for age and total cholesterol level, logistic regression analysis showed that current smokers had a higher incidence of metabolic syndrome with an odds ratio (OR) of 1.59 (95% CI 1.47–1.73) compared with never smokers. Compared with the lowest quartile (Q), the incidence of metabolic syndrome was significantly more frequent in the

higher quartiles of the WBC count (Q2, OR 1.73 [95% CI 1.54–1.95]; Q3, 2.50 [2.23–2.80]; and Q4, 3.80 [3.41–4.24]) and in those of the hemoglobin level (Q2, 1.65 [1.47–1.86]; Q3, 2.41 [2.15–2.70]; and Q4, 4.05 [3.63–4.53]).

The association between current smoking and metabolic syndrome was found to be statistically significant in lower quartiles of the WBC count (Q1, OR 1.40 [95% CI 1.10–1.79] and Q2, 1.36 [1.13–1.64]) but not in the higher ones (Q3, 1.02 [0.87–1.18] and Q4, 1.04 [1.89–1.21]). By contrast, the association between current smoking and metabolic syndrome was statistically significant regardless of the hemoglobin level (Q1, 1.50 [1.19–1.88]; Q2, 1.53 [1.27–1.84]; Q3, 1.43 [1.21–1.67]; and Q4 1.25 [1.09–1.43]). These results suggest that the association between smoking and metabolic syndrome may be heavily confounded by certain factors that increase the circulating WBC count.

NOBUKAZU ISHIZAKA, MD, PHD<sup>1</sup>  
YUKO ISHIZAKA, MD, PHD<sup>2</sup>  
EI-ICHI TODA, RMS<sup>2</sup>  
RYOZO NAGAI, MD, PHD<sup>1</sup>  
MINORU YAMAKADO, MD, PHD<sup>2</sup>

From the <sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; and the <sup>2</sup>Center for Multiphasic Health Testing and Services, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan.

Address correspondence to Dr. Nobukazu Ishizaka, Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1 Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. E-mail: nobuishizaka-tky@umin.ac.jp

© 2006 by the American Diabetes Association.

### References

1. Geslain-Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradee A, D'Hour A, Balkau B: The metabolic syndrome in smokers: the D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 29:226–234, 2003
2. Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL, Hale AC: The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on blood haemoglobin, erythrocytes and leucocytes: a dose related study on male subjects. *Clin Lab Haematol* 17:131–138, 1995
3. Mardi T, Tokar S, Melamed S, Shirom A, Zeltser D, Shapira I, Berliner S, Rogowski O: Increased erythropoiesis and subclinical inflammation as part of the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 69: 249–255, 2005

## How and Why Do We Diagnose Metabolic Syndrome?

Kan Saito, Nobukazu Ishizaka, Ryoza Nagai

About a year has passed since the criteria for defining and diagnosing of metabolic syndrome (MetS) in the Japanese were established<sup>1</sup>. There are several differences between these criteria and other commonly used definitions of MetS, such as those of the World Health Organization (WHO) and the Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII). In some ways this is not surprising because the criteria might be expected to differ for different ethnic populations. On the other hand, it is important to understand why we should identify subjects with MetS. In this paper, we would like to discuss how and why it is necessary to diagnose MetS. (*Ningen Dock* 2006; 20: 1-5)

**Key Words:** metabolic syndrome, insulin resistance, criteria, cardiovascular disease

### Definition and Diagnosis of Metabolic Syndrome

Insulin resistance increases the risk of glucose intolerance, dyslipidemia and essential hypertension. Clustering of these cardiac risk factors, which enhances the risk for cardiovascular disease (CVD), has been variously called Reaven's syndrome, syndrome X<sup>2</sup>, deadly quartet<sup>3</sup>, and insulin-resistance syndrome. Recently, the World Health Organization (WHO) and the Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII) have proposed clinical criteria to diagnose the clinical entity 'metabolic syndrome (MetS)' in an effort to raise awareness of this problem.

There are several definitions of MetS, including those proposed by the WHO, the NCEP-ATPIII, the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), and the association of Clinical Endocrinologists (AACE), and the prevalence of MetS in the general population differs according to the definition of MetS that is used and to ethnicity. Although the WHO<sup>4</sup> and the NCEP-ATPIII<sup>5</sup> definitions of MetS are currently used the most frequently (Table 1), there is still no gold standard for diagnosis of MetS.

In Japan, criteria for defining and diagnosing MetS in the Japanese population were established in April 2005<sup>1</sup> (Table 1). Based on the understanding that intra-abdominal visceral fat accumulation plays an important role in the development of CVD risk, these criteria state that waist circumference is a mandatory requirement for the diagnosis of MetS.

The International Diabetes Federation (IDF) committee has also adopted waist circumference as a surrogate marker for abdominal adiposity and has recommended

ethnicity-specific cutoff points for the waist circumference. This was because the central obesity is an early step in the etiological cascade leading to full MetS<sup>6</sup>. In the IDF definition, waist circumference is also a mandatory requirement and, unique to this definition, waist circumference thresholds are adjusted according to the ethnic groups (in Japan, WC $\geq$ 90 cm in women or  $\geq$ 85 cm in men, Table 1). Data suggest, however, that MetS diagnosed according to the IDF may not be a better diagnostic predictor for CVD than WHO-defined MetS (WHO-MetS) or NCEP-ATPIII-defined MetS (NCEP-MetS) in Japanese diabetic patients<sup>7</sup>.

In the IDF criteria and the definition of MetS in Japan, the cutoff for waist circumference is greater in women (90 cm) than in men (85 cm), which is quite unique and differs from the cutoff values not only for European and American populations but also for other Asian countries. These sex-specific cutoff values have been determined because the number of risk factors markedly increases when the area of visceral fat exceeds 100 cm<sup>2</sup>, which corresponds to different cutoff values of waist circumference for males and females<sup>8</sup>.

As summarized in the Table 1, the advocated diagnostic criteria for MetS differ substantially. Therefore, in comparing the prevalence of MetS and presumed hazard ratio for CVD in subjects with MetS in various populations, it is important to pay attention to the criteria that were used to diagnose MetS.

The existence of various diagnostic criteria for MetS seems to imply that the clinical entity of MetS remains somewhat fluid. This raises the question of whether we need to make a diagnosis of MetS for preventive medical care and clinical practice. For example, we already know that certain individuals with decreased levels of HDL cholesterol, a component of the MetS diagnostic criteria, may have a higher probability of future CVD events than those with normal levels. Nevertheless, we also have to understand why the concept of MetS is spotlighted worldwide.

### MetS and CVD

The *raison d'être* of MetS relies upon whether it helps to identify subjects at high risk for CVD and

From the Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine.

Address for Reprints: Nobukazu Ishizaka, Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Tel. +81-3-3815-5411 (ext. 37156); Fax. +81-3-5842-5586; E-mail. nobushizka-ty@umin.ac.jp

Received January 30, 2006; Accepted February 20, 2006

**Table 1. Various criteria for the diagnosis of metabolic syndrome**

WHO criteria <sup>4</sup>
Diabetes or IFG or IGT or insulin resistance (assessed by clamp studies), plus at least two of the following criteria :
1. Waist-to-hip ratio >0.90 in men or >0.85 in women, or BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>
2. Serum triglycerides $\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L) or HDL-cholesterol <35 mg/dL (0.9 mmol/L) in men and <39 mg/dL (1.0 mmol/L) in women
3. Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg
4. Urinary albumin excretion rate $\geq 20$ mg/min or albumin : creatinine ratio >30 mg/g
NCEP-ATIII <sup>5</sup>
Any three or more of the following criteria :
1. Waist circumference >102 cm in men and >88 cm in women
2. Serum triglycerides $\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)
3. Blood pressure : $\geq 130/85$ mmHg
4. HDL-cholesterol : <40 mg/dL (1.04 mmol/L) in men and <50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women
5. Serum glucose : $\geq 110$ mg/dL (6.1 mmol/L) ( $\geq 5.6$ mmol/L may be applicable)
Definition and diagnostic criteria of MetS in Japanese <sup>1</sup>
Waist circumference $\geq 90$ cm in women or $\geq 85$ cm in men plus two or more of the followings :
1. HDL-C <40 mg/dL, or TG $\geq 150$ mg/dL
2. BP $\geq 130/85$ mmHg or person is receiving drug treatment for hypertension
3. FPG $\geq 110$ mg/dL
IDF <sup>6</sup>
Waist circumference $\geq 80$ cm in women or $\geq 90$ cm in men (for South Asians and Chinese) plus two or more of the followings :
1. HDL-C <50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women or <40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men ; or specific treatment for this lipid abnormality
2. TG $\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L) ; or specific treatment for this lipid abnormality
3. BP $\geq 130/85$ mmHg ; or treatment of previously diagnosed hypertension
4. FPG $\geq 100$ mg/dL (5.6 mmol/L) ; or previously diagnosed type 2 diabetes
WHO : World Health Organization, NCEP-ATIII : Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program, IDF : International Diabetes Federation, MetS : metabolic syndrome, IFG : impaired fasting glucose, IGT : impaired glucose tolerance, HDL-C : HDL-cholesterol, BP : blood pressure, FPG : fasting plasma glucose, TG : triglycerides.

diabetes. Although the exact answer may vary depending on the diagnostic criteria used and the target population selected, it is instructive to determine whether individuals with MetS have been reported to be at high risk for these disorders in the previous studies.

#### Subjects with T2DM

In an analysis of data from 428 participants with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM), who were CVD-free at study entry, NCEP-MetS at baseline was found to be associated with an increased risk of CVD incidence in the 5 years following diagnosis of T2DM<sup>9</sup>. In the Botnia study, in which a total of 4483 subjects aged 35-70 years were participated, WHO-MetS was seen in 10% of subjects with normal glucose tolerance (NGT), in 50% of subjects with impaired fasting glucose (IFG) or impaired glucose toler-

ance (IGT), and 80% in subjects with T2DM. MetS was found to be an independent risk factor for CVD in a subpopulation of individuals with NGT, IFG/IGT, and T2DM<sup>10</sup>.

#### Subjects without History of CVD and T2DM

Is MetS an independent risk factor for CVD in individuals without CVD or T2DM? Analysis of a population-based, prospective cohort study including 1209 Finnish men (aged 42-60 years at baseline) who were initially without CVD, cancer, or diabetes, has provided a positive answer to this question. WHO-MetS was found to be associated with 2.6-3.0-fold higher mortality from CVD and with 1.9-2.1-fold higher mortality from all-causes, although the NCEP-MetS was a weaker predictor of CVD and all-cause mortality<sup>11</sup>. Najarian *et al.* have reported that MetS is

more prevalent (28%) than diabetes (10%) and that it is a significant independent risk factor for stroke in people without diabetes<sup>12</sup>. Wilson *et al.* have reported in another study that NCEP-MetS is associated with increased risk for CVD and T2DM in middle-aged adults who were without CVD or T2DM at baseline and were followed-up over 8 years<sup>13</sup>.

#### Subjects with Only Minor Hemodynamic and Metabolic Abnormalities

The utility of the concept of MetS may be judged by whether subjects diagnosed with MetS have a higher risk of CVD than those without. As described above, presence of MetS may increase CVD-associated morbidity in the subjects with diabetes and hypertension, therefore, more attention should be paid to such individuals. On the other hand, however, patients with established diabetes, hypertension, or dyslipidemia may periodically visit the clinic or hospital as an outpatient, and these conditions may be already being treated. We do know that the subjects with diabetes or hypertension are already at higher risk for CVD regardless of their MetS status.

The results of the above-mentioned study by Wilson *et al.*<sup>13</sup> may seem to be good enough to conclude with confidence that MetS is a predictor for CVD even in low risk subjects. It should be noted, however, that in their study, increased blood pressure, defined as  $\geq 130/85$  mmHg or on therapy, was present in 91% of men and in 89% of women with MetS in the study, corresponding to more than twice its prevalence in men (43%) and in women (34%) without MetS. In their study, in addition, the relative risk of MetS for CVD was adjusted only by age.

Thus, it should be questioned whether MetS may really increase the risk for future CVD events in subjects with low risk factors for CVD. For example, it should be tested whether MetS will independently predict the future development of CVD in individuals with either optimal, normal, or high normal blood pressure (blood pressure  $< 140/90$  mmHg) and with either normal or impaired fasting glycemia (FPG  $< 126$  mg/dL) at baseline. This point has not been well evaluated in Japan, and should be analyzed in future studies.

#### Why does MetS Increase CVD Incidence?

Although the underlying causes of MetS are not completely clear, several adipocytokines present in the visceral fat, including leptin<sup>14</sup>, adiponectin, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), and interleukin (IL)-6, may explain the link between MetS and CVD. Leptin may play a crucial role in the regulation of body fat, food intake and energy expenditure. Adiponectin, an adipocyte-specific protein, may be one of the key players in the development of MetS, as deficiency of this adipocytokine induces severe diet-induced insulin resistance<sup>15</sup>. A decrease in these plasma concentration of adiponectin is associated with a higher risk for T2DM and CVD. Of note, adiponectin levels may be modulated by lifestyle habits, such as smoking<sup>16</sup>, dietary factors<sup>17</sup>, and physical exercise<sup>18</sup>. Relative to subcutaneous fat, visceral fat secretes relatively higher amounts of PAI-1 and TNF- $\alpha$ . Increased PAI-1 levels are associated with sub-

sequent development of cardiovascular events<sup>19</sup>. TNF- $\alpha$  may also play a role in the insulin resistance<sup>20</sup>. Modulation of adipocytokine secretion may explain the observed link between obesity and a higher incidence of CVD. Normalizing the secretion of these adipocytokines, by lifestyle modification or, perhaps by certain drugs, may resolve the clustering of atherogenic risk factors and subsequently reduce the future CVD events.

#### Lifestyle Habits and MetS

Individuals with MetS who undertake lifestyle modification show less development of diabetes<sup>21</sup>. Thus, dietary and exercise intervention could be implemented by primary healthcare systems. So what is known about the relationship between lifestyle habits (e.g. cigarette smoking, alcohol intake, supplement use) and MetS?

##### Cigarette Smoking

Several previous studies have shown that smoking reduces insulin sensitivity<sup>22,23</sup>. Furthermore, we have reported that the prevalence of MetS is increased more than two-fold in current-smokers as compared with never-smokers<sup>24</sup>. Weitzman *et al.* have reported that environmental tobacco smoke may also increase the incidence of MetS<sup>25</sup>. They found that exposure to tobacco smoke, whether by active or passive smoking, is associated with a fourfold increase in the risk of the MetS among overweight adolescents. The finding that long-term use of nicotine gum may also increase insulin resistance<sup>26</sup> supports the notion that nicotine is one of the tobacco ingredients that reduces insulin sensitivity. However, it may be too optimistic to presume that stopping smoking will immediately ameliorate insulin resistance because, after multivariate adjustment, a history of cigarette smoking has been found to be still associated with increased prevalence of MetS even 5 years after an individual has quit<sup>24,27</sup>.

##### Alcohol Intake

As described above, active and passive cigarette smoking may increase the prevalence of MetS. What is known about the relationship between alcohol and MetS? By analyzing cross-sectional data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, Freiberg *et al.* have reported that mild to moderate alcohol consumption is associated with a lower prevalence of MetS<sup>28</sup>. Nevertheless, we are unable to conclude emphatically that alcohol per se is not a contributor to MetS, as the mode of association between alcohol intake and MetS might differ according to both ethnicity<sup>29</sup> and the type of beverage consumed<sup>28</sup>. Furthermore, we are not sure where the boundaries lie between moderate and heavy drinking in the Japanese population in terms of MetS:

##### Antioxidant Use

By analyzing the data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, Ford *et al.* have reported that, after multivariate adjustment, participants with the metabolic syndrome had significantly lower concentrations of retinyl esters, vitamin C, and carotenoids, and vitamin E<sup>30</sup>. They also reported an inverse association between serum concentrations of vita-