

なっている。

年齢別にみたGenotype1b, 高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するIFN治療の有効性については, IFN/リバビリン併用療法で, 60歳未満, 60歳以上, 65歳未満, 65歳以上のSVRはFAS解析でそれぞれ32%, 13%, 11%, PPS解析でそれぞれ34%, 17%, 16%³⁾, Peg-IFN/リバビリン併用療法で, 50歳未満, 50歳以上65歳未満, 65歳以上のSVRはFAS解析でそれぞれ66.0%, 36.2%, 30.6%, PPS解析でそれぞれ72.2%, 44.6%, 32.4%⁴⁾と報告され, Peg-IFN/リバビリン併用療法で治療効果が向上してきているが, 年齢が高齢になるとSVR率が低下する傾向にある。当科における検討でもSVRは60歳未満の若年者群に比し60歳以上の高齢者群でFAS解析, PPS解析ともに有意差を認めなかったが, 低率であった。

また, 高齢者に対するPeg-IFN/リバビリン併用治療の問題点は, 高齢になるにつれ副作用の出現率が高まり, 治療完遂率は低下することである。とくにリバビリン関連の貧血により, 高齢者の減量・中止・脱落が増加し, 完遂率が低下すると考えられる。当科の検討でも, 60歳未満の若年者群に比較して60歳以上の高齢者群でリバビリンの減量を要する症例が多く, 治療開始後4週以内の早期にリバビリンを減量する例が多かった。そのため, リバビリンの減量投与⁵⁾, Two by two ruleによるリバビリンの減量⁶⁾やリバビリンの全身クリアランス(CL/F)をベースとしてリバビリン投与量を設定する⁷⁾⁸⁾などのリバビリン投与の工夫が必要とされる。

以上より, 高齢者に対するPeg-IFN/リバビリン併用治療における問題点は, ①Genotype1b, 高ウイルス量例では著効になりにくい, ②高齢者では副作用の出現率が高まり, 治療完遂率は低下することである。しかし, 60歳以上のC型慢性肝炎患者にIFN療法を行い, 非投与例との間で肝疾患関連死亡率を比較した報告⁹⁾¹⁰⁾では, IFN治療群の標準化死亡比および肝疾患関連による死亡の標準化死亡比は非治療群に比較して有意に低値であったこと, IFN療法を行った例では非治療例よ

り肝癌発生が抑制されたこと¹¹⁾¹²⁾より, C型慢性肝炎に対するIFN療法は60歳以上の患者においても生命予後改善効果が期待されると考えられる。

「慢性肝炎の治療ガイドライン2008」ではインターフェロン(IFN)治療の適応¹³⁾を「原則として, ALT異常でHCV感染を認めるすべての成人が適応となる」とされているが, 一般に高齢者は合併症を有する率が高く, 肝臓以外に患者の生命予後に影響する重篤な疾患を有する例は治療適応外と考えられる。しかし, 注釈にも述べられているように, 「高齢者は実年齢のみでなく, 全身的な健康状態(心疾患, 腎疾患, 糖尿病, 癌など), 肝病変進展度(発癌のリスク), HCVの種類(genotype)・HCV-RNA量など総合的に判断する」することにより, 高齢者でも治療適応例が増加するものと考えられる。

【結 論】

60歳以上のGenotype 1b 高ウイルス量患者に対するPeg-IFN α -2b + リバビリン併用療法においては, 合併症の頻度が高く, 治療の減量, 中止率も高い。しかし, リバビリン関連の貧血の進行に十分注意し, 合併症の対策をうまく行えばSVRが見込める可能性がある。

【文 献】

- 1) Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, et al: A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades, Proc. Natl. Acad. Sci. USA: 2002, 99(24): 15584-15589.
- 2) 池田健次, 熊田光博: 慢性肝疾患(B型・C型)の高齢化の病態と対策, 肝胆膵 2006, 53(1): 101-106
- 3) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, et al: Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy?, Hepatology Research 2006, 35: 185-189.
- 4) 野村秀幸, 林純: 高齢者C型肝炎に対するPeg-IFN/ribavirin併用療法, コンセンサス肝疾患 B型肝炎・C型肝炎の治療2007, 坪内博仁他編, 東京, 日本メディカルセンター, 2007, 116-121.
- 5) 小西一郎, 日浅陽一, 恩地森一: 副作用軽減に考慮した高齢者C型慢性肝炎患者に対するHCV療法の工夫, 消化器科 2007, 44(4): 415-420.
- 6) 平松直樹, 小瀬嗣子, 笠原彰紀, 他: 高齢者C型慢

- 性肝炎に対するIFN単独療法ならびにIFN・リバビリン併用療法の意義, 消化器科 2006, 42(5): 495-501.
- 7) Kamar N, Chatelut E, Manolis E, et al: Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplantation patients: evidence that it depends on renal function. Am J Kidney Dis 2004, 43: 140-146.
 - 8) 狩野吉康, 赤池淳, 豊田成司: 高齢者C型慢性肝炎ではクリアランスベースのリバビリン投与量設定が必要である. 消化器科 2006, 42(5): 506-512.
 - 9) Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, et al: Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. J Gastroenterology 2004, 39: 1069-1077.
 - 10) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group, Hepatology 1998, 27: 1394-1402.
 - 11) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakanishi S, et al: Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis with cirrhosis. Lancet 1995, 346: 1051-1055.
 - 12) 松村寛, 森山光彦, 斉藤博, 他: 高齢者(60歳以上)のC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の予後. 日本高齢消化器医学会誌 2003, 5(2): 17-21
 - 13) 第2章 C型肝炎, 慢性肝炎の治療ガイドライン 2008, 日本肝臓学会編, 東京, 文光堂, 2007, 20-37.

日本高齢消化器病学会会則

第1章 総 則

(名 称)

第1条 この学会は日本高齢消化器病学会と称する。英文名はThe Japanese Society of Geriatric Gastroenterologyと表示する。

(事務所)

第2条 この会の事務局を東京都板橋区大谷口上町30-1、日本大学医学部内科学講座 消化器肝臓内科部門内に置く。

第2章 目的及び事業

(目 的)

第3条 現代社会における高齢者数の増加という時代背景を踏まえて、本学会は高齢者の消化器病に関する基礎的及び臨床的研究を通して、知識の交換、会員の生涯学習の奨励、並びに会員相互及び内外の関連学会との連携協力を行うことによって、高齢消化器病学の向上・発展を図り、もって人類の福祉に貢献することを目的とする。

(事 業)

第4条 この学会は第3条の目的を達成するために次の事業を行う。

- (1) 学術集会、研究会等の開催
- (2) 研究及び調査の実施
- (3) 高齢者の消化器病に関する研究情報の交換
- (4) 学会機関誌、その他学術図書等の出版の刊行
- (5) 生涯学習活動の奨励
- (6) 財団法人日本消化器病学会をはじめ内外の関連学術団体との連携及び協力
- (7) 学術研究の奨励、及び研究業績の表彰
- (8) その他本学会の目的達成のために必要な事業

第3章 会 員

第5条 この学会の会員は、正会員、施設会員、賛助会員、名誉会員、顧問によって構成される。

- (1) 正 会 員 この学会の目的に賛同し、所定の手続きを経て、かつ会費を納入した医師、医師以外の医療従事者および研究者とする。
- (2) 施設会員 この学会の目的に賛同して、これを援助する施設で、毎年所定の施設会費を納入したもの。
- (3) 賛助会員 上記の会員以外でこの学会の目的に賛同して、これを援助する個人または団体で、毎年所定の賛助会費を納入したもの。学術集会並びに総会に出席し、事業計画、事業報告の承認に参画できる。
- (4) 名誉会員 この学会の理事もしくは学会長経験者のうち、学会の発展に特に功労のあったもので、理事長が常任理事の推薦に基づき、常任理事会、理事会、評議員会、及び総会の承認を経て委嘱した者。
- (5) 顧 門 この学会に対して多年功労のあった者で、理事長が常任理事の推薦に基

づき、常任理事会、理事会、評議員会、及び総会の承認を得て委嘱したものの、

第6条 顧問並びに名誉会員は理事長の諮問に応じる。また、評議員会、並びに総会に出席してこの学会の発展・向上に寄与するための助言を行うことができる。

(入会等)

第7条 この学会に入会を希望する者は、所定の入会申込書に所定事項を記載し、その年度分の会費を添えて理事長に提出し、理事長の承認を受けなければならない。

2 前項の事項につき変更を生じた時は、速やかにその旨を理事長に通知しなければならない。

(会費)

第8条 会費は細則に定める年会費を納入しなければならない。

2 名誉理事長、顧問及び名誉会員は年会費を収めることを要しない。

3 既納の会費はいかなる事由があっても返還しない。

(退会)

第9条 この学会から退会を希望するものは、理由を付して退会届を理事長に届け出なければならない。

(資格の喪失)

第10条 会員は、次の事由によってその資格を喪失する。

(1) 退会したとき

(2) 被後見人もしくは、被保佐人の審判を受けたとき、または破産の宣告の審判を受けたとき

(3) 死亡、失そう宣告を受けたとき

(4) 除名されたとき

(除名)

第11条 会員が次の各号の一に該当する時は、理事長が、常任理事会、理事会、評議員会、総会の議決を経て、除名することができる。

(1) この学会の名誉を傷つけ、またはこの学会目的に違反する行為があったとき

(2) この学会の会員としての義務に違反したとき

(3) 会費を2年以上滞納したとき

第4章 役員、評議員、及び職員

第12条 この学会に次の役員及び評議員を置く。

役員の設定は原則として次の通りとする。

(1) 理事長 1名

(2) 監事 2名

(3) 常任理事 12名以内

(4) 理事 30名

(5) 学会長 1名

(6) 幹事 若干名

評議員は次の通りとする

(1) 評議員 100名以内

(役員を選任)

第13条 常任理事・理事・監事・幹事は評議員の中から常任理事会で選任し、理事会、評議員会及び総会の承認を得るものとする。

2 理事長の選出は常任理事会の互選による。

3 担当理事は理事長が常任理事会および理事会の承認を得て委嘱する（総務担当、学術担当、



内科

B型肝炎キャリアの長期経過



67歳、男性。幼小児期にHBVキャリアであった。20〜30歳代にかけてトランスアミンナーゼが上昇し、結果的にHBe抗原(+)、HBe抗体(+)とSC(Seroconversion)を確認されている。その後も在職中は定期的に肝機能検査を行っていた。退職後は検査はしていないが、自覚症状はない。最近の検査で表1のようなデータが得られた。

(1)HBV-DNAが陰性であるから Dane 粒子(その外被がHBs抗原)も小型球形粒子、管状粒子



も形成されないとと思うが、この患者血中に大量のHBs抗原が存在している理由について。
 (2)SCしてからかなりの年数が経っているのにHBs抗原↓HBs抗体への転換が起こっていないのはなぜか。
 (3)HBe抗原を産生できる野生株からそれを産生できない変異株になるとHBe抗体が検出できるようになる(SC)。HBe抗原が産生されている間はHBe抗体は検出されないが、変異株になるとHBe抗原量が少なくなると検出できるようになるといわれているが、理由を。(高知県 F)

幼少時からHBウィルス(HBV)感染が確認されているHBVキ

- 質問は「日本医事新報社質疑応答係」宛にはがき、封書、FAX(03-3292-1550)でお願いします。
- 質問は読者の方々のご覧になるための誌上掲載が前提です。
- 誌上匿名の取り扱いを致しますが、連絡の必要がありますので、住所・氏名・電話番号を必ず明記してください。
- 質問の採否は編集部にご一任ください。
- 質問は無料ですが、誌上掲載前に回答をご覧になりたい場合は、一件につき送料手数料1000円を切手同封か現金書留等を利用してお送りください。

表1 最近の肝機能検査結果

RBC	412 × 10 ⁴ / μl	
WBC	62 × 10 ² / μl	
Hg	13.4g / dl	
Hct	39.9%	
血小板	16.0 × 10 ⁴ / μl	
AST	24.0 IU / l	
ALT	14.2 IU / l	
γ-GTP	22.3 IU / l	
HBs 抗原定量	× 4,096	[× 8 未満]
HBs 抗体	× 8 未満	[× 8 未満]
HBe 抗原	(-)	
	測定値 0.27s / co	[/ 未満]
HBe 抗体	陽性	
	抑制率 99.5%	[50.0 未満]
HBe 抗体	陽性	
	10.9 s / co	[<1.00 未満]
HBV-DNA TMA	3.7 未満 LGE / ml	[<3.7 未満]
AFP (精密)	2.0 未満 ng / ml	[<10.0 以下]
コリンエステラーゼ	227 U / l	[185 ~ 420]
4型コラーゲン	163 ng / ml	[150 以下]

[]内は基準値。

キャリアの自然経過と検査法に関わる質問にお答えする。
 まず、一般的なHBVキャリアの自然経過を述べる¹⁾²⁾。ほとんどのHBVキャリアは母児間感染(垂直感染)か、免疫力が未熟な3歳頃までにHBVに感染してキャリア(持続感染)化している。幼少時は免疫力が未熟なために肝炎は起こらない「免疫寛容期(immune tolerance)」で、HBVの増殖は活発でHBV-DNA量は $10^8 \sim 10^{11}$ コピー/mlと高値を示し、HBe抗原陽性、肝機能正常である。次に免疫力が成熟する20歳前後に肝機能異常を認めて「肝炎期(immune clearance)」となる。HBV-DNA量が減少し始めてHBV-DNA量は $10^6 \sim 10^{10}$ コピー/mlとなり、85%前後はHBe抗原、抗体のSCを認める。HBV-DNA量が 10^4 コピー/ml以下と著明



に減少すると肝炎が沈静化して肝機能正常となり、HBe抗原、抗体のSCCを認めている「非活動性キャリア期 (low replication)」となる。

なお、HBe抗原陽性あるいは陰性でもHBV-DNA量が十分減少せず(10³コピー/ml以上)に肝炎が持続することも一定の割合で認める。また、非活動性キャリア期 (low replication) に移行したHBVキャリアアの約20~30%で自然経過、あるいは免疫抑制剤投与によりHBVが再増殖してHBV-DNA量は10³~10⁶コピー/mlとなり、肝炎の再燃が認められる「再燃期 (reactivation)」となる。

さらに非活動性キャリア期 (low replication) からHBS抗原が消失し、HBS抗体が陽性化する「recovery期」に移行し、血中HBV-DNAは検出限界以下となることがほとんどである。HBVキャリアにおけるHBS抗原の年間消失率は0.5~2.5%で、平均1.0%と報告されている³⁾。しかし、この時期であっても免疫抑制剤を投与されるとHBS抗体の消失、HBS抗原の再出現が起こり、HBVが再増殖するde novo肝炎

が多く経験されている。また、1998年に日本の肝移植においてもHBS抗原陰性、HBe抗体陽性ドナーからの移植でレシビエントにHBVが感染したとの報告⁴⁾がある。つまり、HBVは肝組織中に存在し、recovery期でもHBVは消失していないのである。

(1)については、まだHBVが存在していることが理由である。検査方法の限界を考慮することが大事である。TMA法は1mlに5000個未満のウイルス量は定量できないので3.7未満LGE/mlでもHBV-DNA陰性ではなく、0~5000未満のウイルス量を示している。ちなみに、現在(2008年3月31日)は保険認可されている検査方法で最も感度が高いのはTagMan PCR法⁵⁾、58コピー/mlが95%以上の検出率が得られた下限である⁵⁾。この方法では、HBV-DNAが測定できる可能性が十分考えられる。つまり、本例の場合はHBV-DNA測定法の感度の問題である。

(2)はHBe抗原、抗体のSCCは肝炎期 (immune clearance) に認められる。この時期のHBVはコアプロモーター領域やプレコア領域の

遺伝子の変異によりHBe抗原を産生できない変異株が優位になってくるが、HBV-DNA量は免疫寛容期 (immune tolerance) より減少を認めるものの、まだ10⁷~10¹⁰コピー/mlくらい認められる。したがってHBS抗原はまだ産生されており、非活動性キャリア期 (low replication) を経てHBV-DNAが測定限界以下となる⁶⁾。recovery期にHBS抗原-HBS抗体への転換、つまりHBS抗原、抗体のSCCが認められるため、HBe抗原、抗体のSCCとの間には年数の隔たりがあるのが普通である。住民検診では70歳以上でもHBS抗原陽性(HBe抗原、抗体はSCC)が認められる。なお、稀であるがHBS抗体エスケープ変異株⁶⁾が存在するとHBe抗原、抗体のSCCの前にHBS抗原-HBS抗体への転換が認められることがある。

(3)については、かつては液性免疫(抗体産生能)が不十分のためと考えられていたこともあるが、HBe抗原量が減少してHBe抗体が検出できるようになる理由はHBe抗体の測定方法にある。通常HBe抗体はinhibition assay法により測定されるが、この方法の

欠点は、血清中にある程度の量のHBe抗原が含まれていると血清中にHBe抗体が存在しても検出されないことである。丸山ら⁷⁾により開発されたdirect ELISA法では、HBe抗原陽性のHBVキャリアでもHBe抗体が測定できることが報告され、最近では測定キットの改良によりHBe抗原と抗体の共存例が観察されることがある。以上のように、HBVキャリアの自然経過と検査法について理解を深めていただければ幸いである。

参考文献

- 1) 岡上 武: 日産誌 104: 1445: 2007.
- 2) 八橋 弘, 他: 日産誌 104: 1450: 2007.
- 3) Yim HJ, et al: Hepatology 43 (2 Suppl 1): 173: 2006.
- 4) Uemoto S, et al: Transplantation 65: 494, 1998.
- 5) 野野田 康: 感染と免疫 58: 137, 2007.
- 6) 岡本忠明: 日本臨床 53 (増刊号): 212, 1995.
- 7) 丸山穂之, 他: 日本臨床 53 (増刊号): 115, 1995.

◆◆◆ 回 答 ◆◆◆

岩手医科大学消化器・肝臓内科
講師 教授

阿部弘一 ; 鈴木一幸

ウイルス性肝炎のプライマリケア

慢性ウイルス性肝炎の診断と経過観察

ウイルス性慢性肝炎の自然経過とチェックポイント

酒井 明人・金子 周一

Key Words

ウイルス性肝炎
 自然経過
 進展度
 肝発癌
 画像診断

・金沢大学医学部附属病院消化器内科

はじめに

ウイルス性慢性肝炎は B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染によって引き起こされる。持続感染の結果、慢性肝炎から肝硬変へと至り、ウイルス感染のない人に比べ高率に肝細胞癌を発症する。わが国での肝癌死亡者は年間 3 万人を越え、癌死亡の男性で 3 位、女性で 4 位である。わが国では HCV 持続感染キャリアは推定 200 万人、HBV キャリアは 140 万人存在し、プライマリケアの場において遭遇する機会が多い疾患と考えられ、またウイルスキャリアであっても肝機能 (ALT) 正常例も存在することから、いまだ感染していることが認識されていない症例も多くいると考えられる。

ウイルス性慢性肝炎の診断、治療においてウイルスキャリアの自然経過を正しく理解することは大切で、どの場面で治療が必要であり、肝癌早期発見のためにどのような検査を行っていくか、患者にインフォームするうえでも重要である。ウイルス性慢性肝炎の多くは自覚症状に乏しく、なぜ医療機関に継続受診しなければならぬか患者に知ってもらう

必要がある。本稿では B 型、C 型慢性肝炎の自然経過と、そのチェックポイントについて概説する。

B 型肝炎ウイルスの自然経

わが国での B 型肝炎ウイルスの感染様式では母子感染 (垂直感染) が最も多く、その 90% がキャリア化するといわれている。しかしながら母および兄弟姉妹にキャリアのいない症例も散見されることから、幼少時の水平感染例も存在する。乳幼児期の HBV キャリア成立年齢に関する報告では 3 歳以下では約 80%、4 ~ 10 歳では約 30% がキャリア化したとされている¹⁾。欧米では水平感染予防のために Universal ワクチンが施行されているが、わが国では母子感染がメインルートと考え、HBs 抗原陽性母より生まれた子にのみワクチン接種がなされており、幼少から成人に至るまでの水平感染を防ぐに対策はなされていない。近年慢性化率が高い Genotype A の B 型急性肝炎症例が増加しており、対策が必要であると考えられる。

HBV の自然経過を図 1 に示す。HBV そのものは細胞障害性がなく、HBV 持続感染はウ

ウイルスと宿主免疫機構とのバランスのなかで成立している。HBV キャリアは ALT 値、HBV ウイルスマーカー (s 抗原, s 抗体, e 抗原, e 抗体, HBVDNA 量) により, 1. immune tolerance 期, 2. immune clearance 期, 3. inactive carrier 期, 4. reactivation 期, 5. recovery 期の 5 つの時期に分けられる。

1. immune tolerance 期

出産時垂直感染, 幼少時水平感染すると青年期になるまでは一般に e 抗原陽性でウイルス量が多いが ALT 値は異常を示さない, いわゆる e 抗原陽性無症候性キャリアの状態にある。免疫寛容の状態でありこの時期には肝生検を行っても肝炎所見に乏しく, あっても軽微である。HBV DNA 量は 10^{8-11} copies/mL と高値を示す。15 歳前後まではこのような時期が持続する。

2. immune clearance 期

青年期になると免疫によりウイルス感染肝細胞の排除が行われるようになり, ALT 値が

上昇, すなわち肝炎を発症する。HBV 感染細胞が徐々に排除されることから HBV DNA 量は 10^{6-10} copies/mL ほどの範囲になる。15 ~ 35 歳の時期に相当し, 激しい肝炎が生じた場合には重症或いは劇症肝炎の懸念が生じる場合がある。激しい免疫プレッシャーにより HBV の e 抗原を規定しているプレコア領域にストップコドンがはいる事により, e 抗原が産生できなくなり, ウイルスの増殖能力も低下することから血中 HBV 量は減少し肝炎が沈静化する。この肝炎の激しい時期が短期間であれば経度の線維化で終わり, 長期間持続すれば若年でも肝硬変に至る場合がある。

3. inactive carrier 期

e 抗体が陽性になりいわゆる非活動期に至り多くの症例がこの経過をたどる。HBV DNA 量は 10^4 copies/mL 以下に持続低下し, ALT 値も持続正常値を示す。次に述べる reactivation が起こらなければ組織進展はなく, 臨床的に肝炎は寛解したとみなされる。

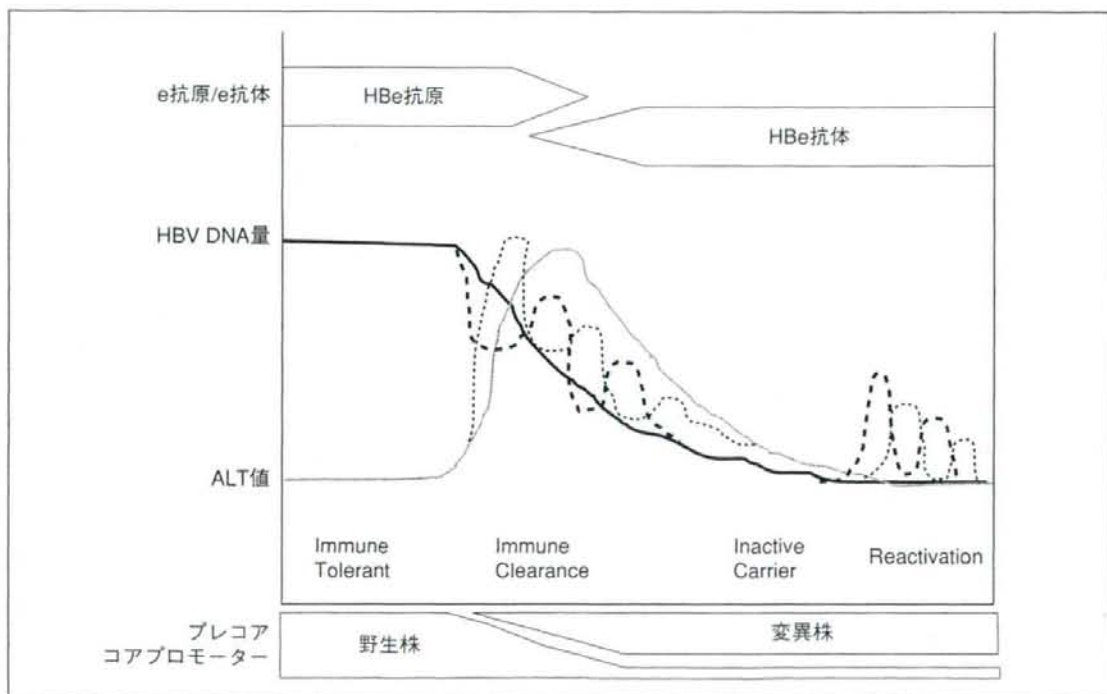


図1 B型肝炎の自然経過

4. reactivation 期

その後、20～30%の症例ではe抗体が陽性のまま自然経過あるいは免疫抑制などによりHBV再活性が起こり、肝炎が再燃する症例が認められる。図のごとく、すでにHBV遺伝子に変異を伴っていることから、このような症例はe抗体が陽性のまま肝炎が進行し、時に肝硬変まで至るので注意が必要である。

5. recovery 期

inactive carrier 期を経て一部の症例では血中HBs抗原が消失し、HBs抗体陽性のrecovery期となる。血中HBV DNAはほとんど検出されず、血液検査所見、肝組織とも改善する。成人HBVキャリアでのHBs抗原消失率は約1%前後と考えられている。

B型慢性肝炎の自然経過

上述のHBVの自然経過をふまえ、B型慢性肝炎の自然経過を図2に示す。青年期まではALTが完全に正常なe抗原陽性無症候性キャリアの状態であり、このような症例は免疫排除が始まるまで、すなわち肝炎発症までは経過観察のみでよい。事前に画像診断で慢

性化の徴候がないかチェックしておく必要がある。e抗原陽性無症候性キャリアの状態が確認されていた症例で肝炎発症した場合は、肝炎が重症化しないか特に注意する必要がある。肝予備をみたうえで速めに専門医にコンサルトすべきである。肝炎重症化が懸念される場合を除いてはそのままe抗体陽性に転じるか経過観察すればよく、数年で90%近くの症例がe抗体陽性無症候性キャリアに転じる。現在プライマリケアの場でみる多くの症例はこのe抗体陽性無症候性キャリアであると考えられる。1回の診察では真にe抗体陽性無症候性キャリアであるか、reactivationがあるか判断することはできないので、ALT値、e抗原、e抗体、HBV DNA量を測定し、e抗体陽性無症候性キャリアと思われてもはじめの1年は数回これらの項目をチェックしていく必要がある。決して「問題無い」や「治っている」といってはいけない。最初の一年で同様の状態が続けばe抗体陽性無症候性キャリアと考え、以後は間隔をあけてよい。またこのような症例はimmune clearanceの期間、その肝炎の程度がはっきりしない場合が多いと

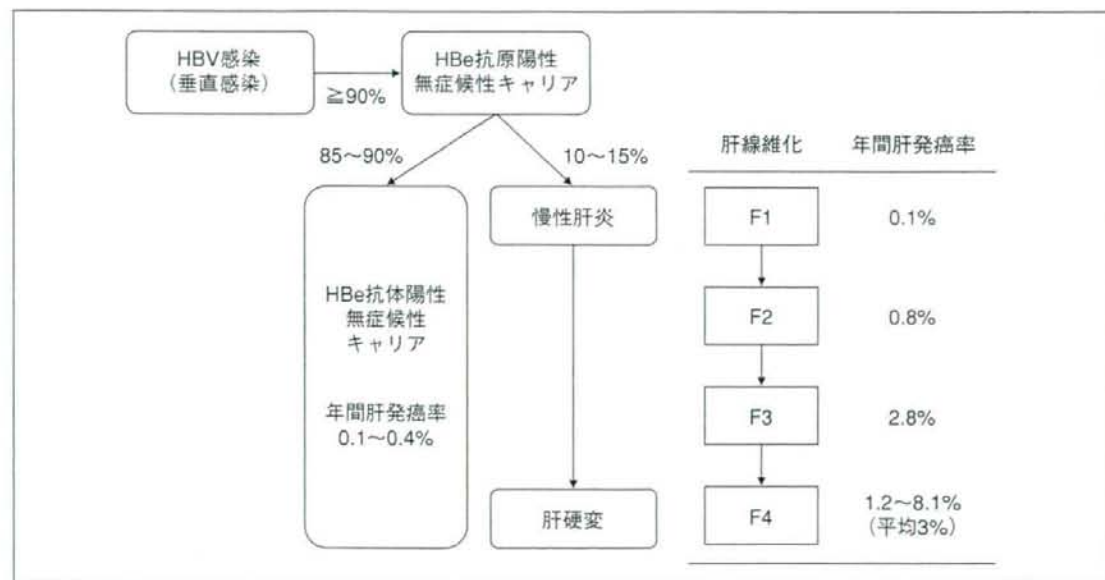


図2 B型肝炎の自然経過と肝癌への進展

思われるが、時に生化学的所見、ICG15分値までが全く正常な肝硬変も時に存在する²⁾。肝癌のハイリスクグループであり、このような症例を肝硬変かもしれないと考える手からはスクリーニングでの腹部超音波検査で見られるエコーレベルの不均一所見などである。

一方肝炎が持続し、e抗体陽性に転じず、ウイルス量の確かな低下が得られない症例はC型慢性肝炎よりも早期に肝病態が進行するために注意が必要である。後述する血小板をはじめとする検査でもB型慢性肝炎では肝病態進展度を判断するのが難しく、専門医にコンサルトして肝生検を考慮する必要がある。年齢、ウイルス量、肝病態進展度に応じてインターフェロンや、抗ウイルス剤療法を決めていく必要があり、同様に専門医の助言を必要とする。進展した症例に対しては肝画像検査とともに胃食道静脈瘤のチェックも必要である。

B型慢性肝炎、肝硬変であれば肝発癌率は高く、定期的な肝画像検査は必須であることはいままでもない。問題はe抗体陽性無症候性キャリアでも年0.1～0.4%ほどの発癌率があることである。多くのe抗体陽性無症候性キャリアがプライマリケアの場に存在し、大多数は肝硬変進展も肝癌合併も認めない一方、確実にe抗体陽性無症候性キャリアからの肝癌例が専門医に紹介されている。e抗体陽性無症候性キャリアにどのような頻度で画像検査を行っていくのが妥当かは結論が出されていないが、どのような状態でも最低年1回は必須であろうと考えられる。

C型慢性肝炎の自然経過

C型肝炎は近年その感染源について大いに報道でも取り上げられたように輸血のみならず、過去の手術、産後出血における血液製剤の使用が問題視されている。肝炎ウイルス検

診での要指導者検診のごとく、肝機能異常がなくとも過去に手術、産後出血の既往がある患者に対して一度は肝炎ウイルス、特にC型肝炎のチェックが望まれる。また実際にC型肝炎の症例の病歴を聴取しても手術歴あるいは不潔な行為などの感染リスクがないことがしばしばである。これは注射器の使い捨てが医療機関で広がったことが1970年代からであり、当時の厚生省の通達で使い捨て注射器の使用が勧告されたことが1988年であることと無関係ではないだろう。

C型肝炎に感染すると急性肝炎を発症するが、上記のようにいつ感染したかはっきりせず症状が軽ければ認識されない。20～30%が自然治癒（ウイルスの排除）し、残りが持続感染に移行する（図3）。慢性肝炎に移行すると線維化の軽いF1ステージから肝硬変であるF4ステージまで約年0.1線維化スコア進展するが、症例により進行速度は異なり速い群と遅い群が存在する⁴⁾。ALT値が持続正常値である症例は年0.05線維化スコアほどの進展である⁵⁾。このデータから考えると線維化進展が通常とすると正常肝（F0）に感染してから肝硬変に至るまで40年間かかる計算になり、輸血後肝炎の既往がはっきりしている症例では感染期間から現在の状態を類推することができるが、前述のごとく感染した時期が特定できない場合が多く、この情報のみではもちろん現在の肝病態進展度を診断できない。

肝病態進展度の判断が大切な理由の一つは進展度により肝発癌率が異なることである。F1であれば年間肝発癌率は0.5%であるが、F2で1.5%、F3で5%、F4すなわち肝硬変では年8%であり症例をフォローしていくうえで大切な肝画像検査の頻度を考えなければならぬ。またインターフェロン療法を考慮するうえで進行していると考えられる症例は速めに導入を考えなければならぬし、ALT値

が持続正常の症例に治療を行うか迷っている場合は進展度が鍵を握っている。

採血検査で簡便に肝病態進展度を類推できる指標の一つは血小板数である⁶⁾。C型慢性肝炎はB型慢性肝炎と異なり概ね線維化進展度と血小板数はよく相関する。F1は血小板数18万/ μ L以上、F2で15万、F3で13万、F4で10万以下が目安である。これに線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、

PⅢP）、ガンマグロブリン値さらに画像検査が加えて進展度を判断していくが、ほかの検査に比して血小板値が低いときは血小板が低下するほかの疾患、病態（血液疾患、偽性血小板減少など）を鑑別しておく必要がある。表1に当科でのC型慢性肝炎症例の肝線維化別の検査結果を示すが、年齢とともに肝線維化は進行し、ALT値とAST値の差が小さくなり、時に逆転する。肝硬変に至ると肝産生

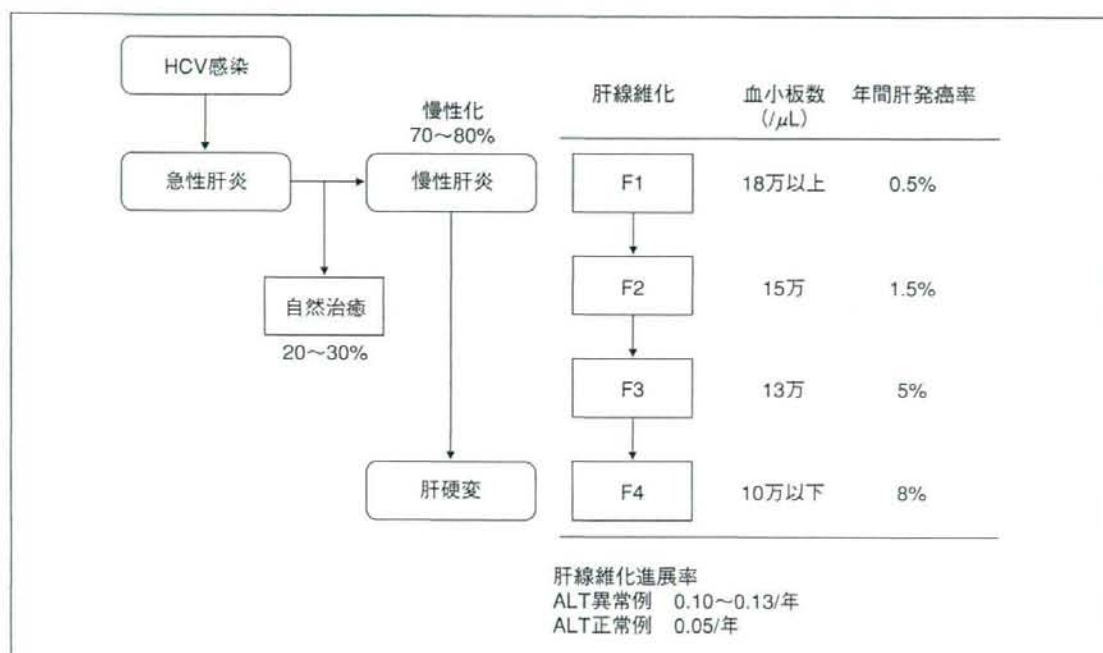


図3 C型肝炎の自然経過と肝癌への進展

表1 肝線維化ステージと背景因子

	F1 (n = 90)	F2 (n = 80)	F3 (n = 61)	F4 (n = 95)
性 (男:女)	56:34	59:21	37:24	60:35
年齢	49.0 ± 11.8	54.4 ± 11.4	58.7 ± 10.1	62.1 ± 8.2
血小板数 ($\times 10^4/\mu$ L)	19.9 ± 7.0	16.5 ± 5.1	14.2 ± 5.2	10.7 ± 4.7
HPT (%)	101.3 ± 24.8	88.2 ± 24.9	84.2 ± 21.2	72.2 ± 19.5
PT (%)	86.6 ± 23.8	81.2 ± 17.2	80.0 ± 12.5	68.3 ± 12.3
Albumin (g/dL)	4.64 ± 0.48	4.47 ± 0.43	4.49 ± 0.48	4.17 ± 0.53
Bilirubin (mg/dL)	0.77 ± 0.34	0.80 ± 0.61	0.86 ± 0.69	0.99 ± 0.54
AST (IU/L)	67.3 ± 89.2	61.0 ± 35.3	90.1 ± 72.1	89.2 ± 74.1
ALT (IU/L)	108.0 ± 162.8	84.5 ± 59.8	107.9 ± 84.3	91.9 ± 72.3
ALP (IU/L)	207.7 ± 95.0	239.4 ± 398.4	235.2 ± 108.0	274.4 ± 162.8
rGTP (IU/L)	63.1 ± 52.9	74.5 ± 74.3	95.9 ± 87.1	86.0 ± 71.1
ICG (15 min.) (%)	13.5 ± 9.8	16.2 ± 9.8	18.9 ± 13.1	24.0 ± 12.0

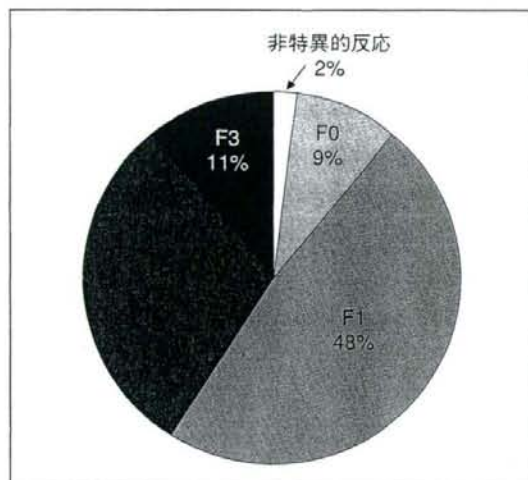


図4 肝生検時 ALT50 IU/L 以下、血小板 17 万/μL 以上 44 症例の肝生検像

蛋白であるアルブミン値なども低下してくるが誤差が大きく慢性肝炎のどのステージにあるか、進展度診断に血小板数ほどは有用でない。

また ALT 値が比較的 low、血小板数が正常でも肝生検をしてみると比較的進行した症例も存在する。図 4 に当科で肝生検時 ALT50 IU/L 以下、血小板 17 万以上であった 44 症例の肝生検所見を示すが、40%以上が F2 以上の慢性肝炎であった。ほかの生化学的検査でも進展度の判断は難しく、専門医へのコンサルト、肝生検を考慮すべき症例が存在する。

C 型慢性肝炎は超高齢者、重度のうつ病、間質性肺炎の合併など一部の症例を除いて一度はインターフェロン療法が考慮されるべきである。これは自然経過のどの場面でも考慮されるべきことであり、あらかじめウイルスの型 (ゲノタイプ、セロタイプ)、ウイルス量の測定が必要である。インターフェロン療法が効きやすいタイプであれば、貧血あるいは腎機能障害がありリバビリンが併用できなくてもインターフェロン単独療法で十分効果が期待できるからである。患者に治療のインフォームするうえでも必須の検査と思われる。

専門医との連携

ウイルス性慢性肝炎は発癌のハイリスクグループであり、また治療により治癒あるいは臨床的寛解に持ち込める疾患である。また B 型肝炎、C 型肝炎ともに報道の話題でもあり、患者の関心も高まっている。平成 19 年に厚生労働省よりでた「都道府県における肝炎検査後肝疾患診療体制に関するガイドライン：www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/03.html」でもかかりつけ医と専門医療機関との連携が述べられている。肝画像診断を含めあらかじめ治療、経過観察方針を仰ぎ、状態に変化があればその時々、変化がなくても年 1 回は専門医療機関のコンサルトが必要であるとガイドラインでは示されている。

文献

- 1) Hoofnagle JH, et al.: Review. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 45:1056-1075, 2007
- 2) 稲垣 豊, 他: 正常肝機能を示す潜在性肝硬変例の臨床病理学的検討. *肝臓* 27:305-309, 1987
- 3) Tanaka E, et al.: Natural History of acute hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 15:97-104, 2000
- 4) Poynard T, et al.: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 349:825-832, 1997
- 5) Okanoue T, et al.: A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase. *J Hepatol* 43:599-605, 2005
- 6) Ono, et al.: Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 15:192-200, 1999

著者連絡先

(〒920-8641)
石川県金沢市宝町 13-1
金沢大学医学部附属病院消化器内科
酒井明人

特集II 高齢者 C 型慢性肝炎に対する治療のあり方

肝炎ウイルス検診でみる 高齢者 C 型慢性肝炎治療の 現状と高齢者IFN療法の成績*

酒井 明人**
金子 周一**

Key Words : chronic hepatitis C, elderly patients, hepatitis virus examination, interferon, ribavirin

はじめに

わが国は本格的な高齢者社会を迎えており、総務省が2007年9月に発表した65歳以上の高齢者人口は2,744万人で、人口比21.5%となっている¹⁾。約200万人が存在すると推定されている C 型慢性肝炎症例も年々高齢化しており、発癌年齢にさしかかった症例に対する治療のあり方を考えることは急務である。平成14年から始まった肝炎ウイルス検診で多数の症例が新たに肝炎ウイルス陽性と判明したが、その後の治療に関しては根本療法であるインターフェロン(interferon: IFN)療法が十分に施行されているとは言い難い状況が明らかになってきている。

いわゆる仕事を定年になるなどして国民健康保険加入となった症例が対象である肝炎ウイルス検診の状況は高齢者 C 型肝炎の状況をよく反映していると考えられ、初めて C 型肝炎陽性と判明した高齢症例がいかに治療されるかを示している。

今回われわれは肝炎ウイルス検診に見出された高齢者 C 型慢性肝炎の治療現状と実際に今まで高齢者に行われたIFN療法の成績について報告する。

肝炎ウイルス検診にみる 高齢者 C 型慢性肝炎の治療実態

1. 肝炎ウイルス検診の全国集計

平成14年から5年間をかけて肝炎ウイルス検診が行われた。対象は節目検診として40~70歳までの5歳ごとの特定年齢者、および要指導者検診として過去に肝機能異常を指摘されたことがある症例や大きな外科的処置、妊娠・分娩時に多量出血したことがあるが精査を受けていない症例である。C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)に関してはウイルス血症が存在すると考えられるHCV抗体高力価、またはHCV抗体が中~低力価であればHCV RNA陽性まで確認された症例が精密検査を勧められる。全国では平成14年、15年、16年、17年および18年にそれぞれ C 型肝炎の節目検診を129万8,746人、137万5,583人、127万1,320人、119万6,547人、113万8,005人の計628万111人、節目外検診を62万4,734人、45万4,687人、34万7,431人、33万1,356人、59万6,190人の計235万4,398人受診しており、それぞれ節目検診5年間で54,743人、節目外検診で45,207人の計約10万人が「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された²⁾。これを節目検診において受診年齢別の C 型肝炎陽性率でみると、40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳および70歳では、平成14年で0.5%、0.5%、

* The present state of therapy for elderly patients with chronic hepatitis C judgment by hepatitis virus examination and the efficacy of interferon therapy.

** Akito SAKAI, M.D. & Shuichi KANEKO, M.D.: 金沢大学附属病院消化器内科(〒920-8641 金沢市宝町13-1); Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa 920-8641, JAPAN

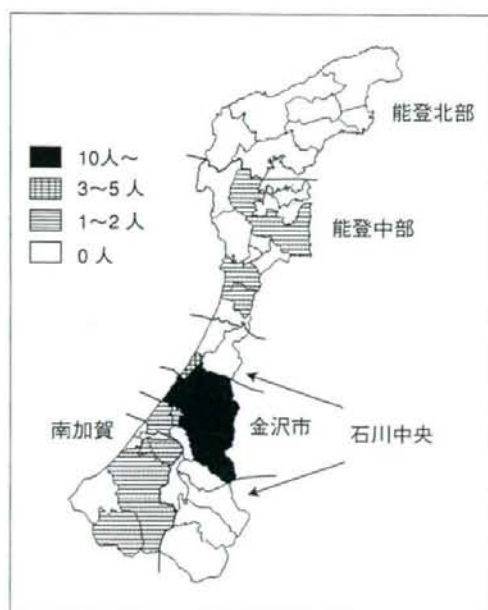


図1 石川県各市町村別肝臓専門医数
(市町村境界は平成14年当時)

0.6%, 0.8%, 1.0%, 1.4%, 2.1%, 平成15年0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 1.1%, 1.8%, 平成16年0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.9%, 1.6%, 平成17年0.3%, 0.5%, 0.5%, 0.5%, 0.7%, 0.8%, 1.3%, および平成18年0.2%, 0.4%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 1.2%と推移しており、おそらく節目外検診でスクリーニングされた陽性症例が引かれる分、検診年を経るごとに全体の陽性率は低下してくるが、常に高齢者で陽性率が高い傾向は変わらない。年齢ごとの治療内容までは判明していないが、平成14年、15年、16年度の全国集計では、経口薬38%, 43%, 34%, IFN以外の注射薬16%, 14%, 11%, IFN療法14%, 13%, 18%と若年を含む全体でもIFN療法が導入される割合が低いことが問題となっている。

2. 石川県での肝炎ウイルス検診と治療の実態

肝炎ウイルス検診の精密検査に関しては各地域の実情に応じて行われてきた。精密検査を肝臓病専門医がいる医療機関に指定して行っている地域もあるが、石川県では図1に示すようにたとえば肝臓学会専門医がいる医療機関が地域により大きな差があり、また多くの症例がす

表1 石川県肝炎ウイルス検診での若年者高齢者IFN施行率

	65歳未満 115例(28.3%)	65歳以上 307例(72.7%)
IFN施行率	11例 (9.6%)	8例 (2.6%)
$P < 0.01$		

平成14, 15年精密検査受診者数 422例

にかかりつけ医をもっていることが予想されたため、精密検査実施医療機関を指定しなかった。このため精密検査のレベルを保つために画像検査を義務づける、年1回地域ごとに1症例ごとの事例検討会を開催する、講習会を行う、などをしてかかりつけ医を含む全医療機関で精密検査の精度を上げてきた。石川県での肝炎ウイルス検診で見出された症例に対してどのように治療が行われたかをみると、平成14年、15年の2年間に節目節目外あわせて838例の要精検症例のうち、422例(57.7%)が精密検査を受診した。年齢では65歳以上が307例(72.7%)、65歳未満が115例(27.3%)と高齢者が多数を占めていた。このうち検診初年度の治療法としてIFN療法が選択されたのは65歳以上で8例(2.6%)、65歳未満で11例(9.6%)と65歳未満でも十分でないが、高齢者はさらにIFN療法が選択されにくく若年者に比べて有意に選ばれていない(表1)。

3. 慢性肝炎に対する治療実態に関するアンケート調査

このように肝炎ウイルス検診にてC型慢性肝炎症例が拾い上げられても、IFN導入率が高齢者を含めて低い理由を検討するために、一般医療家を含めて石川県全下で内科を標榜するすべての医療機関にアンケート調査を行った。ほぼ半数の医療機関より回答を得た結果を示す。まず現在C型慢性肝炎症例を診ていると回答のあった医師に「一度はIFN療法を患者に説明するか(複数回答可)」の問いに肝臓病を専門とする医師の約8割は条件を問わずIFN療法について説明するが、非専門医師は約5割しか条件を問わずにIFN療法を説明していなかった(図2)。このようにまずIFN療法自体をなんらかのバイアスにより患者に説明していないことが、とくに非専門医

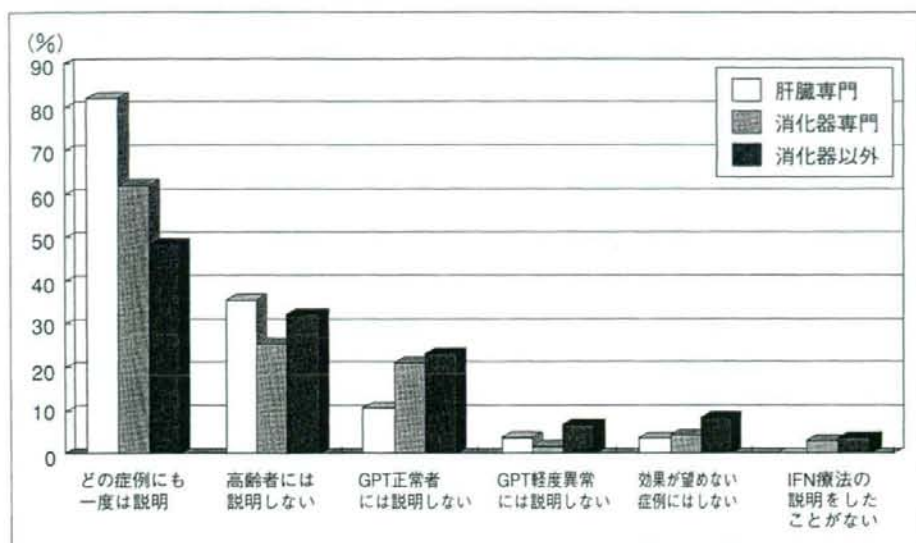


図2 アンケート結果：C型慢性肝炎症例に一度はIFN療法を説明するか？(複数回答可)

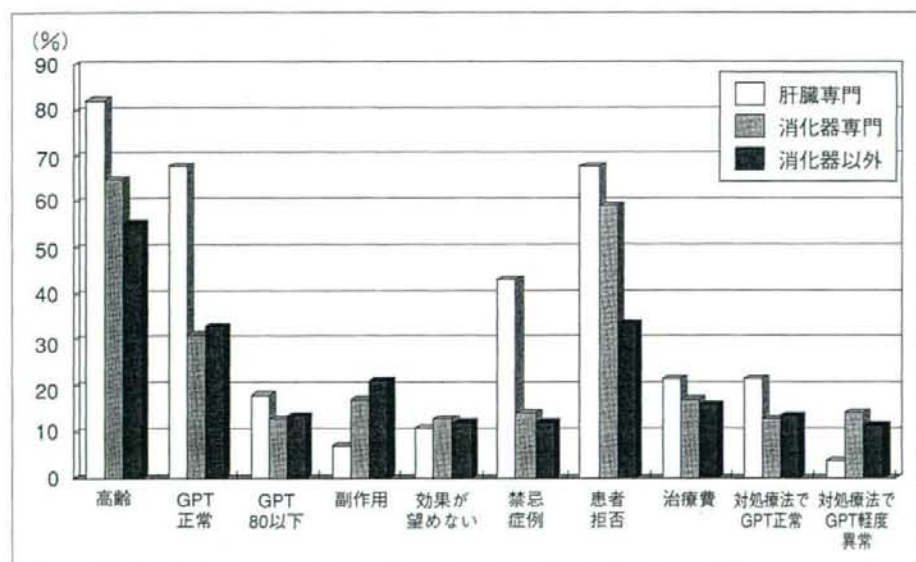


図3 アンケート結果：IFNを投与しない理由は？(複数回答可)

では多いことが明らかとなった。次に自分の診ている症例で「IFN療法を行わない理由(複数回答可)」としては専門を問わず高齢であることをあげる医師がもっとも多く、次いで患者拒否、GPT正常例、禁忌症例をあげていた(図3)。このように年齢が専門を問わずIFN療法を行うか否か判断する理由となっており、高齢であること自体がIFN療法が行われない理由である。しかしなが

ら、「何歳までがIFN療法の適応と考えるか」という設問では専門医は70～75歳までを適応と考えているが、非専門医はおおむね70歳以下と考えており、IFN適応外と考える年齢が非専門医は低く考えがちであることも明らかとなった(図4)。このため高齢者の多い肝炎ウイルス検診で症例が拾い上げられてもIFN療法の適応外と医師から考えられ、説明自体を受けていない可能性があ

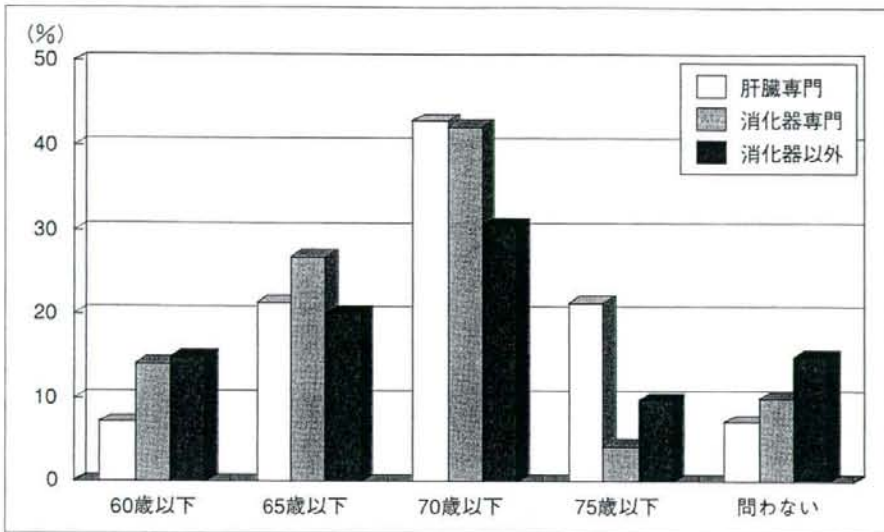


図4 アンケート結果：何歳までがIFN療法の適応と考えるか？

表2 石川県肝炎ウイルス検診 C型慢性肝炎症例のIFN施行率の推移

	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年
能登北部	1/40 (2.5)	2/12 (16.7)	0/6 (0)	1/6 (16.7)
能登中部	3/33 (9.1)	3/23 (13.0)	8/24 (33.3)	0/8 (0)
金沢市	—	5/91 (5.5)	6/33 (18.2)	10/27 (37.0)
石川中央	1/42 (2.4)	3/18 (16.7)	3/11 (27.3)	3/9 (33.3)
南加賀	0/16 (0)	1/20 (5.0)	7/28 (25.0)	10/18 (55.6)
総計	5/131 (3.8)	14/164 (8.5)	24/102 (23.5)	24/68 (35.3)

る。石川県ではこのような実態を踏まえ、1例ごとの事例検討会、IFN療法をテーマにした講習会などを繰り返し行い、平成16年、17年と肝炎ウイルス検診症例のIFN療法導入率は上昇してきている(表2)。

高齢者IFN療法の実際

日本肝臓学会が出している「慢性肝炎の治療ガイド」ではIFN療法の適応として「原則としてALT異常でHCV感染を認めるすべての成人が適応となる」とされている³⁾。年齢の注釈として「IFN単独療法が75歳、リバビリン併用療法が65~75歳を年齢上限」と記されているが、高齢者は高血圧、糖尿病などを合併している症例が多く、とくに患者の予後を規定すると考えられる他の重篤な合併症がある場合は適応外とせざるを得ない。これら合併症の存在、あるいは高齢者は感染からの年数がより長いことから肝病態が進行した

症例が多く、このこともIFN療法の効果を下げる因子の一つである。また生体機能、骨髄機能も若年者に比して落ちており薬剤の減量、中止率も高い⁴⁾。

高齢者に対するIFN療法の現状について今までの当科および関連施設の成績を示す。1997~2005年までに、IFN単独、Peg-IFN α 2a単独およびIFN α 2b・リバビリン併用療法を行った259例を対象とした。年齢は19~80歳、平均年齢55.0歳であり、高齢者を60歳以上、未満を若年者とすると若年者161例(62.2%)、高齢者98例(37.8%)であった。治療方法はIFN単独が72例、Peg-IFN α 2a単独療法が42例IFN α 2b・リバビリン併用療法が145例である。背景を比較すると若年者では男性：女性=110：51、高齢者で51：47と高齢者では女性の比率が有意に($P<0.01$)高かった。背景肝疾患進行度としては若年者で肝線維化進展度F1、2：3、4=112：50、高齢者で37：50と有意に(P

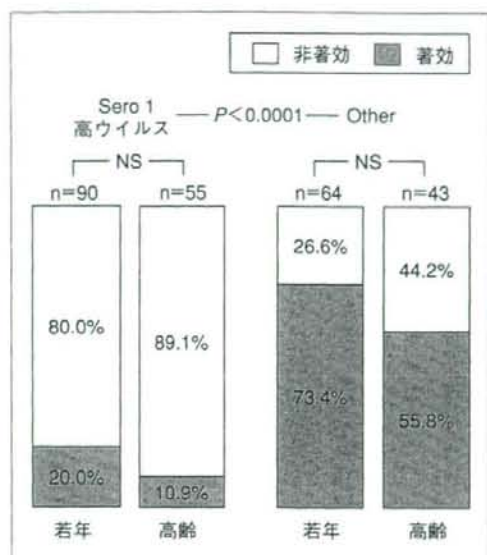


図5 若年者・高齢者のIFN療法の成績

<0.01)肝疾患が進行していた。また血球系に関して白血球数(若年者4,979/ μ L, 高齢者4,257/ μ L, $P<0.05$), ヘモグロビン値(若年者14.2g/dl, 高齢者13.4g/dl, $P<0.05$), 血小板数(若年者 16.6×10^4 / μ L, 高齢者 14.3×10^4 / μ L, $P<0.01$)ともに高齢者で有意に低値であった。ALT平均値は若年者114.6IU/L, 高齢者96.7IU/L, Serotypeの割合(若年者でSerotype 1:2=108:50, 高齢者で32:32), 高ウイルス量症例の割合(若年者でHCV RNA量が100KIU/ml以上:未済=127:29, 高齢者で77:19)などは差を認めておらず, ウイルス学的にIFN療法が効きやすい症例を高齢者で選んで治療はしていない。

治療の成績をみてみると治療法全体では, Serotype 1, 高ウイルス量の難治症例に対して, 若年者では90例中18例(20%)が著効となり, 高齢者では55例中6例(10.9%)であった。若年者でも著効率は十分でないが, 統計学的有意差はないもの高齢者ではより著効率が低かった(図5)。これを治療効果がよりよいとされるIFN α 2bリバビリン併用療法, 24週間治療の成績でみてみると脱落・中止症例を含めた治療対象全体(Intention to treat: ITT)では若年者66例中16例(24.2%)で, IFN単独症例の24例中2例(8.3%)よりは明らかに治療効果は高かった(図6)。

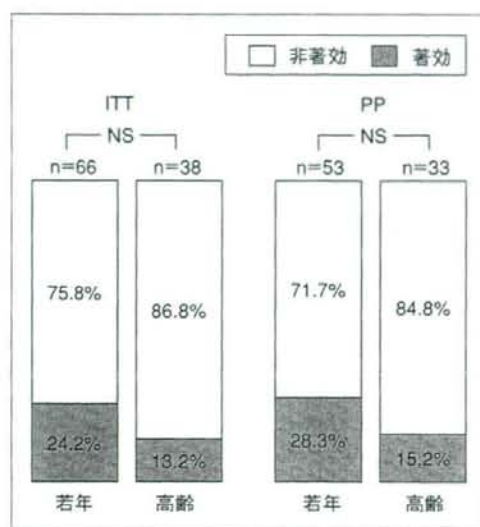


図6 若年者・高齢者のSerotype 1・高ウイルス量症例に対するIFN α 2b・リバビリン併用療法の成績
ITT: Intention to treat, PP: Per Protocol

高齢者Serotype 1, 高ウイルス量に対してのIFN α 2bリバビリン併用療法, 24週間治療では38例中5例(13.2%)とIFN単独療法の17例中1例(5.9%)よりは著効となる症例は増えているが依然効果は低く, また解析症例数が少ないために有意差はないもの若年者に比してSerotype 1, 高ウイルス量症例に対してのIFN α 2bリバビリン併用療法, 24週間治療の効果は低い傾向にあった。この要因として一つには高齢者ではIFN療法での副作用への耐性が低く, 薬剤の減量あるいは中止となる症例が多いことが予想される。実際にIFN α 2bリバビリン併用療法のみならずIFN単独療法を含めて薬剤の減量休薬, 中止脱落の状態をみてみると, 薬剤の減量休薬を行なったのは若年者では157例中38例(24.2%), 高齢者では98例中35例(35.7%)と有意に高齢者では薬剤減量休薬が必要であった(図7)。また治療効果を落とす一番の要因と考えられる中止脱落に関しても若年者では23例(14.6%)であったが, 高齢者では24例(24.5%)と4例に1例が高齢者では治療中止となっていた。しかしながら減量休薬という理由のみならず, 肝病態が進行しているあるいは性差なども関係していると考えられる。図6に示すSerotype 1, 高ウイルス量症例へのIFN α 2bリバビリン併用療法, 24週間治療におい

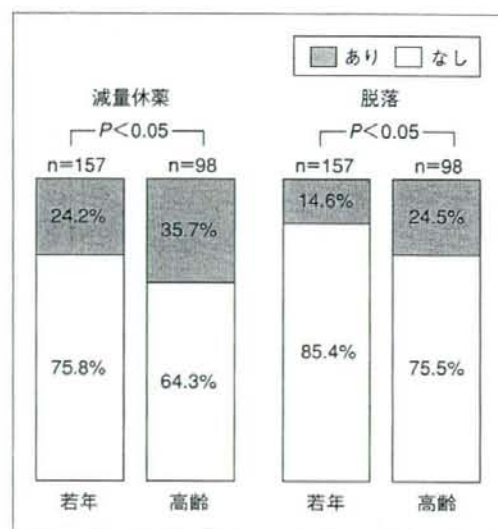


図7 若年者・高齢者のIFN療法での薬剤減量・中止率

て治療完遂症例(Per Protocol: PP)での解析では若年者53例中15例(28.3%)、高齢者5例(15.2%)と高齢者では依然低いままである。また、IFN α 2bリバビリン併用療法では実際副作用による脱落がとくに高齢者で当初より危惧されたことから、当地では早期に副作用に対処して薬剤減量など対処していた可能性があり、この治療に関しては脱落率が若年者13例(19.7%)、高齢者5例(13.2%)と高齢者でむしろ完遂率は高かった。また、図5に示すごとくSerotype 1, 高ウイルス量以外の症例に対しての成績は若年者64例中47例(73.4%)が著効と効果は高かったが、高齢者では43例中24例(55.8%)と統計的有意差はないものの難治例に対しての治療効果同様に低い傾向がみられる。このように高齢者では治療法が進歩するに従い治療効果があがり、また副作用による脱落を避けるための対処もなされているが若年者の治療効果に比して低い傾向に変わりがなく、解決されない問題が残る。

高齢者に対するPeg-IFN α 2bリバビリン併用療法の工夫

Peg-IFN α 2bリバビリン併用療法が使用可能と

なり治療成績が報告されつつある。本特集でも他稿で述べられているので詳細は省くが、当科で行っている高齢者に対する工夫について述べる。高齢者に対するPeg-IFN α 2bリバビリン併用療法に関して脱落を防ぐ目的で60歳以上の症例に関して治療開始後2週間よりリバビリンの減量を行うか、減量基準に達するまで維持するかに関して無作為割付にて臨床試験を行っている。中間解析であるが、治療開始12週間までに脱落した症例は60歳未満(全例維持投与)で83例中7例(8.4%)、高齢者維持群で22例中7例(31.8%)、高齢者リバビリン早期減量群で17例中0例と、高齢者維持群は、若年者および高齢者早期減量群と比して有意に脱落率が高かった(それぞれ $P < 0.01$, $P < 0.05$)。高齢者ではリバビリンを早期に減量することにより治療からの脱落を防ぐことができる可能性が示されたが、治療効果が保たれるか今後解析する予定である。

おわりに

肝炎ウイルス検診は世界でも類をみない制度であり、この検診で見出された症例が今後どのようにフォローされ、どのように治療につながり、ひいては肝癌発症率・死亡率の低下につながるか期待される。この検診で見出された多くの症例は高齢者であり、高齢者に対するIFN療法の検討はこの検診の成果に直結する問題であり、かかりつけ医と専門医の連携がさらに重要になってくる。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部。人口動態統計。2007。
- 2) 厚生労働省老健局老人保健課報道資料。平成18年度肝炎ウイルス検診等の実績について。2007。
- 3) 日本肝臓学会・編。慢性肝炎の治療ガイド。第2章 C型肝炎。東京：文光堂；2006。p. 20-37。
- 4) 戸川三省，山田剛太郎。高齢者C型慢性肝疾患へのインターフェロン治療。肝胆臓2002；45：1033。

Medical Practice

2008 vol. 25 no. 10

ウイルス肝炎の社会的対策—不可欠な実地医家の参画—

肝炎ウイルス検診と医療連携

—患者救命の第一歩—

酒井明人・金子周一

ウイルス肝炎の社会的対策—不可欠な実地医家の参画—

肝炎ウイルス検診と医療連携

—患者救命の第一歩—

酒井明人・金子周一

金沢大学附属病院消化器内科/さかい・あきと かねこ・しゅういち

はじめに●

平成14年から18年の5年間の間に肝炎ウイルス検診がわが国で行われた。ウイルス性肝炎は自覚症状に乏しく、かつ肝癌発症の最大の要因であり症例の発掘およびそのフォローが課題であった。当施設のある石川県では5年間に表1のように約1,300人のC型肝炎症例が見出されている。この症例をいかに医療機関に定期受診させ、有効性のある治療が適切になされていくかが検診の成否につながる。石川県では検診初年度より、検診の有効性をあげ、実地医療家と専門医の連携をとるために肝炎協議会を立ち上げて運営を行った。

肝炎検診精密検査における連携●

検診により要精検となった場合の精密検査に関しては、専門医療機関を指定している地域もあるが石川県では特に専門医療機関の指定を行わな

かった。これは地域により専門医が数が異なること、高齢者はもともとかかりつけ医がいて、まずかかりつけ医に相談することが予想されたためである。精密検査を専門医療機関に委託しないので、精密検査の精度を保つために必ず画像検査を行うことを義務づけた。初年度の平成14年はHCV陽性168人中18例(10.7%)で画像診断が行われずに精密検査が行われていた。また診断項目に「異常なし」を設けていたため、「異常なし」と診断される症例が18例(10.7%)あり、今後の方針として「追跡調査の必要なし」が6例(3.6%)もあった。この状況を改善するために診断の手引き(図1)を作成した。手引きでは診断前に必ず画像診断を行うことをチャートに示し、さらに「異常なし」と診断されるのはごく一部の症例であることを実地医療家に示している。また診断項目の「異常なし」を除き、「無症候性キャリア」を追加し

表1 石川県における平成14～18年肝炎ウイルス検診(C型肝炎)の受診状況

節目	対象者	受診者数	受診率	陽性者数(%)	精検受診者(%)
H14	47,907	19,876	41.5%	265 (1.3%)	93 (66.9%)*
H15	48,179	19,971	41.5%	186 (0.9%)	136 (73.1%)
H16	48,079	18,185	37.8%	167 (0.9%)	114 (68.3%)
H17	48,548	17,853	36.8%	114 (0.6%)	75 (65.8%)
H18	47,467	17,379	36.6%	129 (0.7%)	
H14～18	240,180	93,264	38.8%	861 (0.9%)	
節目外		受診者数		陽性者数(%)	精検受診者(%)
H14		3,413		128 (3.8%)	75 (62.5%)*
H15		5,839		153 (2.6%)	110 (72.4%)
H16		2,891		66 (2.3%)	49 (74.2%)
H17		2,786		31 (1.1%)	23 (74.2%)
H18		7,690		83 (1.1%)	
H14～18		22,619		461 (2.0%)	

*金沢市除く、H14, 18は厚生労働省HPより。