

thema, granularity, and friability) and vascular lesions (cherry-red spots, telangiectasias, angiodysplasia-like lesions, and varices).¹⁵ Rana et al. defined the diagnosis of ileopathy as the presence of lesions similar in appearance to spider angioma, diffuse or patchy regions of hyperemia, cherry-red spots, and prominent veins.⁸ Although we did not investigate the histology of mucosal lesions in this study, we classified the endoscopic findings in the SB of patients with PH into two categories, villous abnormalities and vascular lesions. We also subclassified the findings in these two categories and calculated the total number of positive findings in these six subcategories (see Table 2). Although it is unclear if these findings were specific for PHE, our observations indicated their prominence in patients with PH. Further studies are required to improve the classification and scoring system proposed in this report.

De Palma et al. reported that 68% of cirrhotic patients with PH were found to have PHE evaluated by VCE.¹⁵ Endoscopic abnormalities in the ileum were noted in 13 of 38 patients examined (34%).⁸ In contrast, we report that all patients with PH were observed to have at least one abnormal finding in the SB considered to be associated with PH. The high percentage likely correlates with the finding that 13 of the 15 patients with PH had evidence of OGIB with negative findings on upper and lower endoscopies. Previously reported prevalences of PHC vary from 37% to 70%, likely because of the heterogeneity of patients.¹⁸⁻²⁰ The limitations of studies, including our report, examining patients with PHE are the small number of patients with PH. In addition, although it would be better to compare the results of VCE and DBE in this study, we unfortunately did not have data for VCE. Further studies with larger numbers of patients will be needed to determine accurately the frequency of PHE as assessed by DBE and VCE.

One of the main causes of death for patients with PH is gastrointestinal bleeding. Portal hypertensive gastrointestinal vasculopathy, which can occur throughout the esophagus, stomach, and colon, is typically the origin of bleeding in patients with PH. PHE secondary to PH, especially the presence of varices in the SB, may also be a common source of bleeding.^{15,21,22} There are no data, however, detailing that abnormal findings in the SB has any impact on the clinical treatment of PH, with the exception of cases with OGIB. Prospective observation should reveal the impact of PHE in cases without OGIB.

De Palma et al. initially demonstrated that 25 of 37 (68%) patients with cirrhosis and PH also had PHE and that the prevalence of PHE increased with worsening Child-Pugh class; 32% of patients with PHE were Child-Pugh class C, while only 9% of those without PHE were Child-Pugh class C.¹⁵ PHE was also significantly associated with 2+ or larger esophageal varices, PHG, and

PHC. Repici et al., however, found no correlation between the presence of PHE and Child-Pugh score, the size of varices, or the presence of PHG or PHC.²³ In this study, all patients with PH had evidence of PHE. We attempted to correlate the number of positive PHE-associated findings with laboratory findings. Our comparison of cirrhotic patients with at least four positive findings of PHE with those exhibiting fewer than four such findings demonstrated that laboratory findings, such as serum albumin, were not significantly different between the two groups. In addition, neither esophago-gastric varices, PHG, PHC, nor anorectal varices correlated with PHE. The number of positive findings of PH, however, was associated with presence of ascites (see Table 3). The mechanism by which ascites develops in patients with cirrhosis is multifactorial, with the largest contribution from severe sinusoidal PH. Thus, the pathophysiology supports the association of PH with our PHE scoring system. Large prospective studies are required to evaluate the clinical significance of SB mucosal changes in patients with PH in the presence or absence of cirrhosis.

The complication rate of DBE is approximately 1%.^{24,25} While perforation is a rare complication associated with DBE, no severe complications occurred in this study. Our study indicates, however, that postprocedure fever induced by DBE was more common in patients with PH than in those without PH. This complication may be associated with bacterial translocation, which typically occurs in patients with liver cirrhosis.^{26,27} Comparison of cirrhotic patients with and without complications did not reveal any association of the incidence of complications with the severity of liver damage. In addition, the median time of the DBE procedure did not correlate with the incidence of complications (data not shown). In contrast, no complications were observed in the two EHO patients with PH. As the small number of EHO patients is insufficient to reveal any association, further examination will be required.

As DBE is contraindicated in patients with esophageal varices, because of an increased risk of rupture, VCE is the first diagnostic step for PHE in patients with PH. Performing DBE, however, is reasonable to examine the SB in patients with PH, as it provides a high diagnostic yield and the capability to perform therapeutic interventions. The small vascular lesions characteristic of PHE may only rarely be the sources of OGIB in patients with PH. After the bleeding has stopped, it is difficult to identify these sources of bleeding in patients with PHE as these vascular lesions are tiny. In cases in which bleeding is suspected in the SB, the diagnostic rate identifying the source of bleeding was higher in cases that underwent DBE within three days of the bleeding episode than in those who were evaluated after 1 to 2 weeks (unpublished data). Thus,

we propose that DBE should be used to examine the SB in OGIB patients with PH, especially within the first 3 days after bleeding.

Currently, there are no data evaluating the treatment of the SB using DBE in patients with PHE. The thin intestinal wall of the SB makes it difficult to perform sclerotherapy and ligation, the standard treatments for esophageal, gastric, and rectal varices. DBE, in contrast to VCE, does facilitate concurrent diagnosis and treatment. As clinical use of DBE for diagnosis and treatment of PHE is still new, future studies will be needed to define the role of DBE in this disease.

References

- Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(suppl 2):S125-30.
- Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 1997;1:1-12.
- Lebrech D, Benhamou J-P. Ectopic varices in portal hypertension. *Clin Gastroenterol* 1985;14:105-21.
- Salam AA, Goldman M, Smith D Jr, Hill HL. Gastric, intestinal, and gallbladder varices: hemodynamic and therapeutic considerations. *South Med J* 1979;72:402-8.
- Gappell MS, Price JB. Characterization of the syndrome of small and large intestinal variceal bleeding. *Dig Dis Sci* 1987;32:422-7.
- Jacob P, Favre O, Daudet J, Lalalus M, Soussan EB, Saurin J. Clinical impact of capsule endoscopy for unexplained bleeding in cirrhosis: results from 21 patients. *Endoscopy* 2005;37(suppl 1):A287.
- Rondonotti E, Villa F, Signorelli C, Franchis RD. Portal hypertensive enteropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:277-86.
- Rana S, Bhasin DK, Jahagirdar S, Raja K, Nada R, Kochhar R, et al. Is there ileopathy in portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:392-7.
- Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417.
- Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53:216-20.
- Di Caro S, May A, Heine DG, Heine DG, Fini L, Landi B, et al. The European experience with double balloon enteroscopy: indications, methodology, safety, and clinical impact. *Gastrointest Endosc* 2005;62:545-50.
- Yamamoto H, Sugano K. A new method of enteroscopy: the double balloon method. *Can J Gastroenterol* 2003;17:273-4.
- Sun B, Rajan E, Cheng S, Shen R, Zhang C, Zhang S, et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of double balloon enteroscopy in a large cohort of patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2011-5.
- Hadithi M, Heine GD, Jacobs MA, van Bodegraven AA, Mulder CJ. A prospective study comparing video capsule endoscopy with double balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:52-7.
- De Palma G, Rega M, Masone S, Persico F, Siciliano S, Patrone F, et al. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc* 2005;62:529-34.
- Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118:201-21.
- Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutiqani M, Perri V, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:999-1005.
- Ghoshal UC, Biswas PK, Roy G, Pal BB, Dhar K, Banerjee PK. Colonic mucosal changes in portal hypertension. *Trop Gastroenterol* 2001;22:25-7.
- Ito K, Shiraki K, Sakai T, Yoshimura H, Nakano T. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:3127-30.
- Kozarek RA, Botoman VA, Bredfeldt JE, Roach JM, Patterson DJ, Ball TJ. Portal colopathy: prospective study in patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1991;101:1192-7.
- Jimenez-Saenz M, Romero-Vazquez J, Caunedo-Alvarez A, Herrerias-Gutierrez JM. Capsule endoscopy: a useful tool in portal hypertensive enteropathy. *Gastrointest Endosc* 2006;64:152.
- Tang SJ, Zanati S, Dubcenco E, Cirocco M, Christodoulou D, Kandel G, et al. Diagnosis of small bowel varices by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:129-35.
- Repici A, Pennazio M, Ottobrelli A, Barbon V, De Angelis C, De Lio A, et al. Endoscopic capsule in cirrhotic patients with portal hypertension: spectrum and prevalence of small bowel lesions. *Endoscopy* 2005;37(suppl 1):A72.
- Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, et al. Clinical outcomes of double balloon enteroscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1010-6.
- May A, Nachbar L, Ell C. Double balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2005;62:62-70.
- Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
- Francés R, Rodríguez E, Muñoz C, Zapater P, De la ML, Ndongo M, et al. Intracellular cytokine expression in peritoneal monocyte/macrophages obtained from patients with cirrhosis and presence of bacterial DNA. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:45-51.

C型肝炎治療 up to date

C型肝炎慢性肝炎

—ALT持続正常者の治療戦略—

宇都浩文 (鹿児島大学大学院歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学講師)

桶谷 真 (鹿児島大学大学院歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学講師)

井戸章雄 (鹿児島大学大学院歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学准教授)

坪内博仁 (鹿児島大学大学院歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学教授)

Point

- ALT持続正常 (persistent normal ALT; PNALT) の定義は明確ではないが、1年以上の経過でALTが3回以上すべて30IU/L以下で、血小板数が15万/ μ L以上、がPNALTとして適切と考えられる。
- HCVキャリアではALT値は肝細胞がん発症と関連し、ALTが低値を持続すれば肝細胞がん発症は少ないが、PNALTであっても経過観察中にALTが上昇するリスクは高い。
- PNALTの多くは、軽度ではあっても炎症や線維化を伴う肝組織を呈する。
- PNALTに対するIFN単独療法は効果が低いが、PEG-IFN/リバビリン併用療法は1型には48週間投与、2型には24週間投与でALT異常者と同等の効果が期待できる。
- 治療に伴う副作用や個人の医療費負担も考慮し、期待できる治療効果や治療に対する意欲なども踏まえて、PNALTの治療を判断すべきである。

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) 感染が持続すると、慢性肝炎を経て、肝硬変に進展し、肝細胞がんを発症するが、すべてのHCV持続感染者が重篤な肝疾患に進展するわけではない。病態の進展を予測するマーカーとしてアラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase; ALT) 値は非常に簡便で有用なマーカーであり、ALT正常が持続す

れば肝線維化の進展は緩徐で、肝がん発症のリスクは低い。しかし、ALT持続正常症例のなかには肝病態が進展している例や、経過中にALTが上昇し、病態が悪化する症例も存在する。さらに、ALT持続正常症例に対する抗ウイルス効果はALT高値例と同等であることも報告されている。本稿では、ALT持続正常者の病態と治療戦略について解説する。

血小板数15万以上

血小板数15万未満

| | | |
|--------------|---|---|
| ALT 30IU/L以下 | 2~4ヵ月ごとに血清ALT値のフォロー。ALT異常を呈した時点で完治の可能性、発がんリスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。 | 線維化進展例がかなり存在する。可能なら肝生検を施行し、F2A2以上の例に抗ウイルス療法を考慮。 |
|--------------|---|---|

| | | |
|---------------|------------|------------|
| ALT 31~40IU/L | 抗ウイルス療法の適応 | 慢性肝炎治療に類する |
|---------------|------------|------------|

血清ALTの正常値

HCVキャリアの約25%はALT正常が持続し、肝炎の活動性は低く、肝硬変への移行は少ないと報告されている¹⁵⁾。しかし、ALT正常者のほうが、より進行した肝線維化を呈するとの報告もある⁶⁾。また、正常ALT値の定義は確立していない。最近、6,835例の献血者のALT値を検討し、HCV陽性者や非アルコール性脂肪性肝疾患の患者と区別するための正常値は男性30IU/L以下、女性19IU/Lであることが、Pratiらにより報告された⁷⁾。また、厚生労働省の肝炎治療標準化研究班の岡上らの調査では、全国72大学病院の正常上限値が、25~50IU/Lと施設間に大きな差があることが明らかにされている。このような理由から、日本でのALT値正常C型肝炎症例に対する抗ウイルス治療ガイドラインでは、ALT値の基準値を30IU/L以下とし、血小板数なども加味して病態を把握し、治療方針を決定することが推奨されている(表1)。

ALT持続正常(persistent normal ALT; PNALT)の定義と病態

ALT値の正常値だけでなく、PNALTの定義もコンセンサスは得られていない。PNALTを対象として肝線維化の程度を評価した報告を比較すると、PNALTの肝線維化の程度は、PNALTを定義した際のALT測定回数と経過観察期間に依存すると報告されている⁸⁾。つまり、ALT測定回数が少ない(3回以下)もしくは経過観察期間が短い(6ヵ月以下)場合のPNALTには、F3/4が10%含まれるのに対して、4回以上かつ6ヵ月以上の条件を満たしたPNALTにはF3以上は3%しか含まれない(図1)。また、OkanoueらはALT 30IU/L以下が3回以上、1年以上にわたり持続し、さらに、血小板数を15万以上とすることでALT低値例に含まれる可能性のある肝硬変を除外して、PNALTを定義している⁹⁾。この定義では、PNALTの肝組織所見は、129例中F0は41例(31.8%)であり、F3以上の症例はない(図1)。このように、ALT持続正常者は、軽度の炎症

表1 血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

(厚生科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究。B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床研究(勸田班、平成18年度)より引用)

や線維化を伴う肝組織を呈する可能性が高いものの、肝線維化進展例(F3以上)を含む可能性が少ないという観点から、OkanoueらのPNALTの定義は適切と考えられる。

PNALTの自然経過

PNALT 880人の経過を平均22ヵ月間経過観察した報告では¹⁰⁾、21.5%で経過観察中にALTが上昇している。またPNALTを12年経過観察し、22%が経過中にALT上昇をきたし、その上昇はすべて経過観察を始めて最初の4年間に生じたとする報告もある¹⁾。一方、Okanoueらは持続的にALT値が30IU/L以下で血小板数が15万以上のPNALTであっても、その後の5年間の経過観察では30IU/L以下を維持したものは少なく14%で、一過性にALT値が30IU/Lを超えたものは57%、ALT値が持続的に30IU/L以上になったものが29%であったと報告している。われわれの検討でも、ALT低値(ALT 34IU/L以下)が持続しても、経過中にALTが上昇する(ALT 35IU/L以上となる)可能性があり、ALT 19以

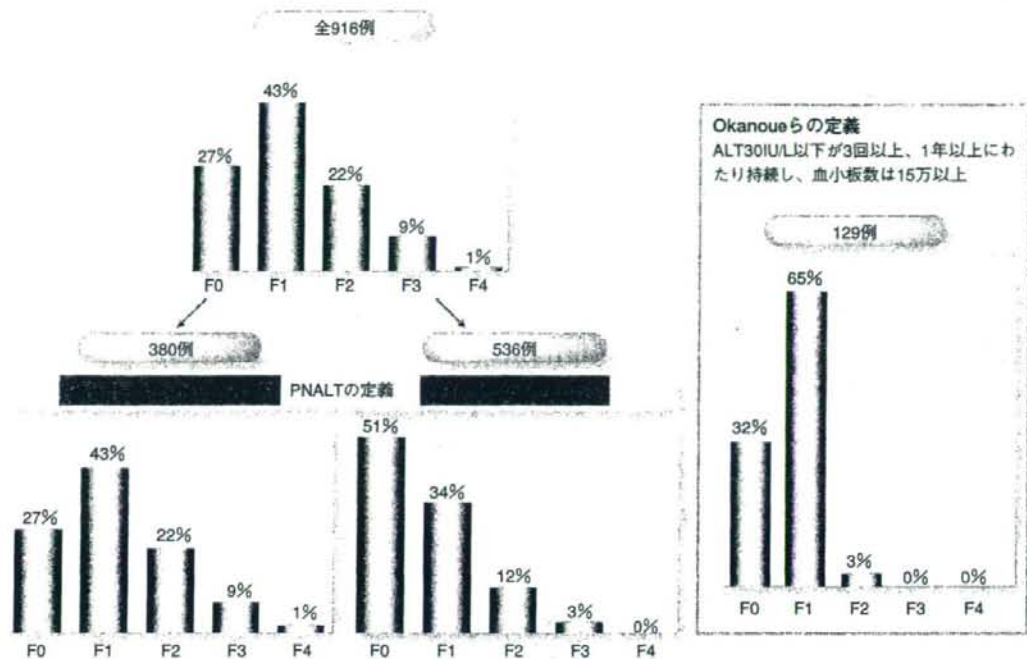


図1 PNALTの定義と肝生検組織所見(文献8, 9から引用改変)

下よりもALT 20~34IU/LのほうがALTは上昇する可能性が高いことを明らかにした¹¹⁾。また、ALT正常者の肝線維化の進展速度はALT異常者に比して遅い。しかし、線維化速度は直線的ではなく、ALTが異常になれば、線維化の進展速度は増加する。

40歳時に肝機能正常か慢性肝炎かで2つのグループに分けて、その後の30年間の肝病態の進展を予測するモデルが報告された¹²⁾。このモデルでは、ALT正常者は慢性肝炎よりも肝硬変や肝細胞がんに進展する可能性は低い。また、献血者におけるHCV抗体

陽性者1,927名の検討では、ALTが20IU/L以下であれば肝細胞がんの発症はきわめて少ない¹³⁾。われわれもHCV高感染地区住民検診の検討から、ALT値と肝細胞がん発症が強く関連することに加え(図2)、ALTが持続正常であれば、肝がん発症は非常に少ないことを明らかにした¹⁴⁾。OkanoéらもPNALTを平均5年経過観察し、肝細胞がんの発症はなかったと報告している⁹⁾。しかし、PNALTであっても、ALT上昇のリスクはあり^{9,11)}、ALT値が上昇すれば肝がんのリスクは上昇することから、ALT持続正常者の定期

的な経過観察が肝要である。また、治療適応については経過をみながら検討を重ねる必要がある。

ALT持続正常者に対する抗ウイルス療法

PNALTの多くは予後良好であり、インターフェロン(interferon; IFN)単独治療の著効率が低いこと、IFN治療によって、ALT異常が出現することが危惧されることなどから、以前はPNALTに対する抗ウイルス療法は積極的には行われていなかった。しかし、

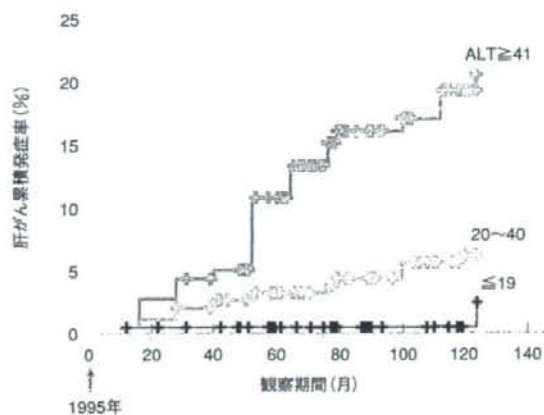


図2 HCV高感染地区住民HCV持続感染者における1995年のALT値とHCCの累積発生頻度

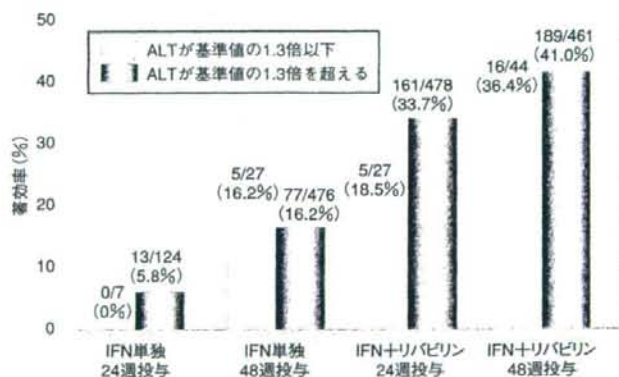


図3 治療前のALT値別にみたIFN単独もしくはIFNとリバビリン併用療法の著効率(文献15から引用改変)

ALTが基準値の1.3倍以下のC型慢性肝炎患者に対するIFNの48週間長期投与やIFNにリバビリンを併用投与することにより、著効率は向上すること

が報告された(図3)¹⁵⁾。この報告では、IFNとリバビリン24週間投与併用療法では、ALTレベルにより著効率に差があるものの、48週間併用投与では

ALTレベルとは関係しない。また、ZeuzemらはALT正常(30IU/L以下)のC型慢性肝炎患者に対するPEG-IFN/リバビリン併用治療効果を報告

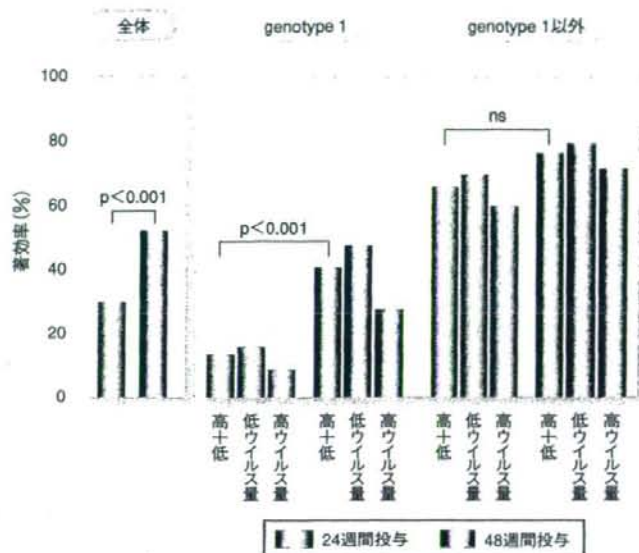


図4 PNALTを呈するHCV感染者の genotype別にみたPEG-IFN α 2a + リバビリン併用療法の著効率(文献16を改変引用)

している(図4)¹⁶⁾。48週間のPEG-IFN α 2a/リバビリン併用療法では、1型で40%、1型以外で75%の著効率が得られ、1型以外では24週投与と48週投与で差がない。一方、1型では24週投与(著効率13%)より48週投与が著効率は有意に高く、無効群の治療後のALTの上昇は無治療群と差がない。さらに、PNALTに対するPEG-IFN α 2bとリバビリンの併用療法にアマンタジンを追加し、12ヵ月間の効果を検討した成績では、著効率が63.5%であったことから¹⁷⁾、PNALTに対するPEG-IFN α の効果は2aと2bではほとんど差がないと考えられる。このようなことから、PNALTのウイルス排除を目的とする場合には、1型では48

週間、2型では24週間のPEG-IFN/リバビリン併用治療を行なうことが勧められる。

血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

厚生労働省治療標準化研究班(研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究、B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床研究(熊田班))から、血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドラインが示された(表1)。このガイドラインでは、ALT値を30IU/L以下と31~40IU/Lまで、血小板数を15万/ μ L

以上と15万/ μ L未満に分け、4つの群でそれぞれの治療指針を示している。ALTが基準値内(ALT30IU/L以下)であっても血小板数が低い場合(15万/ μ L以下)や、ALTが基準値に近い値(ALT31~40IU/L)を示している場合は、肝炎が持続し、肝線維化が進展していることがあるため、遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、抗ウイルス療法の適応を判断することが推奨されている。

最近の報告では、PNALTに対するPEG-IFN/リバビリン治療は、肝硬変のリスクを軽減し、コストの面からも治療が推奨されている¹⁸⁾。さらに、PNALTで治療により著効が得られれば、self-administered Short Forum

(SF)-36 Health Survey と Fatigue Severity Scale で評価した生活の質 (HRQoL; health-related quality of life) は非著効より有意に改善すると報告された¹⁹⁾。このような結果から、完治と病態進展抑制のためだけでなく、医療経済や生活の質を考慮しても、PNALT に対する抗ウイルス療法が積極的に進められるべきである。しかし、治療

に伴う副作用や個人の医療費負担も考慮し、期待できる治療効果や治療に対する意欲なども踏まえて、PNALT の治療を判断すべきである。

おわりに

ALT の正常値や PNALT の明確な定

義はないが、HCV キャリアでは ALT 低値が持続すれば、肝線維化の進行や肝がん発症は少ないと考えられる。しかし、PNALT の治療を考えるうえでは、ALT 値のみではなく血小板数や年齢なども考慮し、肝生検による肝疾患の重症度、予後、治療に伴う副作用、生活の質などを個々に検討し、治療するか判断すべきである。

文献

- 1) Persico M, Perrotta S, Persico E, Terracciano L, Folgori A, Ruggeri L, et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006; 13: 290-6.
- 2) Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001; 34: 1000-5.
- 3) Healey CJ, Chapman RW, Fleming KA. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. *Gut* 1995; 37: 274-8.
- 4) Ohkoshi S, Tawarayama H, Kuwana K, Harada T, Watanabe M, Higuchi S, et al. A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. A possible presence of asymptomatic carrier. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 465-71.
- 5) Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 634-43.
- 6) Puoti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montagnese F, Rossi P, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393-8.
- 7) Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10.
- 8) Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanine-aminotransferase levels. *J Hepatol* 2005; 42: 266-74.
- 9) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Nakajima 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 serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599-605.
- 10) Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-23.
- 11) Uto H, Kurogi J, Takahama Y, Kusumoto K, Hayashi K, Ido A, et al. Alanine aminotransferase flare-up in hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels in a hyperendemic area of Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 673-80.
- 12) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, et al. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 2003; 70: 378-86.
- 13) Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, Oshima A, Shibata H. Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine aminotransferase level at donation and interaction with hepatitis B virus. *Int J Cancer* 2004; 112: 1075-80.
- 14) Suruki R, Hayashi K, Kusumoto K, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, et al. Alanine aminotransferase level as a predictor of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma incidence in a community-based population in Japan. *Int J Cancer* 2006; 119: 192-5.
- 15) Gordon SC, Fang JW, Silverman AL, McHutchison JG, Albrecht JK. The significance of baseline serum alanine aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 400-4.
- 16) Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
- 17) Brillanti S, Levantesi F, Nigro G, Vicari S, Roda E. Peginterferon-based therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with normal alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2003; 139: W83.
- 18) Hornberger J, Farci P, Prati D, Zeuzem S, Green J, Patel KK. The economics of treating chronic hepatitis C patients with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin presenting with persistently normal aminotransferase. *J Viral Hepat* 2006; 13: 377-86.
- 19) Bini EJ, Mehndru S. Sustained virological response rates and health-related quality of life after interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 777.

ウイルス肝炎と生活習慣病

宇都 浩文 西田 知夏 坪内 博仁

はじめに

過栄養、運動不足により脂肪組織へ脂肪が蓄積されるが、脂肪組織の蓄積能を超えた過剰栄養は内臓脂肪の過剰蓄積をもたらす。その過剰な内臓脂肪やそれによってもたらされるインスリン抵抗性により生活習慣病が発症し、さらにその複合病態であるメタボリック症候群は現代社会で増加の一途をたどっている。生活習慣病は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と密接に関連している。ウイルス肝炎は NAFLD とは原因が異なることから区別されるが、ウイルス肝炎に脂肪肝を合併する頻度は高く、生活習慣病はウイルス肝炎の病態、抗ウイルス剤による治療効果や予後に影響することが報告されている。本稿では肥満、インスリン抵抗性・耐糖能異常などの生活習慣病と C 型肝炎との関与について述べる。

I. C 型肝炎と肝脂肪化

過栄養や代謝異常、遺伝、その他の理由で肝臓に中性脂肪が沈着し肝障害をきたす脂肪性肝疾患のうち、飲酒歴がエタノール換算で 20g/日以下のものは非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) であり、近年、増加してきている。NAFLD のうち肝硬変、肝癌へと進展するものは非アルコール性脂肪肝疾患 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) であり、肝組織内の炎症細胞浸潤や肝線維化のない単純性脂肪肝とは区別される。生活習慣病が注目されるようになり、その肝病変である NAFLD が脂肪性肝疾患として注目されているが、C 型肝炎の肝組織でも B 型肝炎や自己免疫性肝炎と比較して有意に肝脂肪化が多いことが報告されている¹⁾²⁾。

HCV コア遺伝子トランスジェニックマウスで

鹿児島大学大学院医学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

は著明な肝脂肪化をきたす。HCV コア蛋白が肝臓における蛋白合成分泌に不可欠な MTP (microsomal triglyceride transfer protein) 活性を抑制することにより、肝に脂肪が沈着すると考えられている³⁾。すなわち、HCV コア蛋白が MTP 活性を抑制することで VLDL の分泌障害、ミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化障害を誘導し、肝組織の脂肪化の程度が大きくなる。これは血清インスリン値やインスリン抵抗性指数 (HOMA-IR)、Body mass index (BMI)、HCV-RNA 量とは独立して影響している。また、MTP 活性は HCV による肝脂肪化の中心的な役割を果たしており、血清コレステロール、アポ B、LDL と関連している。特に Genotype 1、2 型より 3 型で密接な影響がみられ、Genotype 3 型は他と比べ肝脂肪化が有意に高度である⁴⁾。

C 型肝炎の肝脂肪化は、肝線維化や糖尿病、炎症の程度、アルコール、BMI、年齢等とは関係なく、肝組織の線維化、炎症のステージおよびグレードが同じでも、肝脂肪化スコアが高い群では AST、ALP、 γ GTP 値が有意に高く、肝線維化の進行が速い⁵⁾。C 型肝炎において肝脂肪化が病態と密接に関連していることを示している。

また、インターフェロン単独またはリバビリン併用療法の奏効率は肝脂肪化に伴って減少する。これは線維化、Genotype、ウイルス量などとは独立した因子であり⁶⁾、食事、運動等で肝脂肪化を改善させてからインターフェロン治療を導入することも検討すべきである。

II. C 型肝炎と脂質代謝異常

C 型肝炎患者は B 型肝炎患者と比較して総コレステロールの低下、アポリポ蛋白の低下が認められ、インターフェロン治療によりウイルス排除された例では、肝脂肪化の改善とともにこれらの血清学的な脂質異常も改善される⁷⁾。これらのこ

とから脂質代謝はC型肝炎と密接に関連していると考えられる。HCVが肝細胞内で増殖する際に脂肪ラフト内に増殖複合体を形成することも⁸⁾、脂質代謝と関連する可能性がある。最近の研究では、5種類のスタチン剤(アトロバスタチン、フルバスタチン、ローバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチン)のうち、フルバスタチンが最も強い抗HCV作用を示すことが報告され、その効果はタンパク質のガラニルガラニル化の抑制に関与している⁹⁾。興味深いことに、スタチン剤とインターフェロン(IFN)- α を併用すると、さらに強い抗HCV効果が発揮され、フルバスタチンとIFN- α の併用では、相乗的な抗HCV効果が観察されている。C型肝炎患者に対するペグインターフェロンとリバビリン併用治療にスタチン剤をさらに併用した臨床研究もすすんでおり、その結果が期待されている。

Ⅲ. C型肝炎とインスリン抵抗性・耐糖能異常

HCV感染と糖尿病の関連が注目されており、B型肝炎、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎の患者と比較しC型肝炎の患者は糖尿病合併率が高いことが報告されている。肝線維化が0ないし1のC型肝炎患者ですでにインスリン抵抗性が存在することや¹⁰⁾、HCVコア遺伝子トランスジェニックマウスの肝内でインスリン受容体基質(IRS)-1のチロシン酸化が障害され、インスリン抵抗性が誘導されることが明らかにされた¹¹⁾。インスリン抵抗性に関与するレプチンやアディポネクチンなどのアディポサイトカインは、HCV感染患者のインスリン抵抗性には関与しないことから¹²⁾、HCVが直接インスリン抵抗性に関与することが示唆される。一方、HCVに感染した糖尿病患者では、非感染者に比べて、糖尿病性網膜症、腎症の合併頻度が有意に高いことが報告されており¹³⁾、HCVは糖尿病の合併症の増悪因子である可能性もある。

Genotype別にみると、Genotype 3が肝脂肪化と最も関連し、Genotype 1とGenotype 4はインスリン抵抗性との関係が報告されている¹⁴⁾。また肝脂肪化とは独立して、血清中のHCV-RNA量が高値であるとインスリン抵抗性を引き起こす可能性が高い¹⁴⁾(図1)。さらに、HOMA-IRが高い群は低い群と比較して、肝線維化の程度¹⁴⁾(図2)、肝線維化進行速度が有意に大きく¹⁵⁾、インスリン

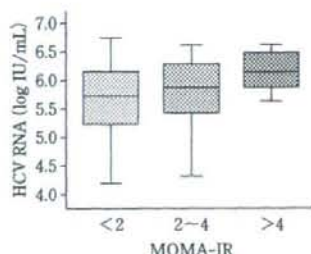


図1 C型肝炎患者の血清HCV-RNA値とHOMA-IRとの関連。メタボリックシンドロームや高度の肝線維化の無いC型肝炎患者145名のHCV-RNA量はHOMA-IRの増加とともに有意に増加している($P=0.007$)。(文献14を引用改変)

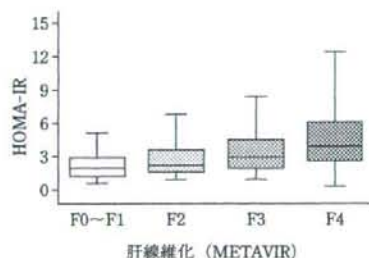


図2 非糖尿病C型肝炎患者のHOMA-IRと肝線維化との関連。糖尿病の無いC型肝炎患者462名のHOMA-IRは肝線維化の進行とともに有意に増加している($P=0.001$)。(文献14を引用改変)

抵抗性が肝線維化に促進的に作用すると考えられる。

Ⅳ. C型肝炎におけるインターフェロン治療と生活習慣病

先に述べたようにHCV自身により肝脂肪化やインスリン抵抗性が誘発されることから、HCVに対するインターフェロン治療による肝脂肪化やインスリン抵抗性の改善が期待できる。一方、インターフェロン治療法の副作用の一つに耐糖能異常が広く知られている。インターフェロンにより、インスリン拮抗ホルモンであるグルカゴンやコルチゾール、成長ホルモン等の上昇が起こることや、インターフェロンによる自己免疫異常で1型糖尿病が引き起こされることなどが原因と考えられる。このように、インターフェロン治療に際してはリスクとベネフィットに十分配慮し、治療を考慮する必要がある。

またインターフェロン単独, またはリバビリン併用療法の奏効率は, 肝脂肪化の高い群や耐糖能異常群で有意に低く, BMIが30以上の肥満でも治療効果が低下することが報告されている¹⁶⁾。肥満患者ではレプチンやTNF- α などのアディポサイトカインが高値となるが, レプチンはインターフェロンの抗ウイルス活性を減弱させる。さらに, 肝疾患患者への「高カロリー食」は, 脂質代謝やインスリン抵抗性を悪化させ肝線維化を促進する危険性があり, 肝疾患患者の食事療法はカロリー制限を考慮すべきである。

V. C型肝炎と高尿酸血症, 高血圧

生活習慣病やメタボリックシンドロームは慢性腎疾患 (CKD) の発症とも深く関係し, CKDは生活習慣病の腎病変でもある。肥満, 特に内臓脂肪が蓄積する腹部肥満では蛋白尿や腎機能低下をきたし, メタボリックシンドローム患者では, CKDの累積発症率が高くなる¹⁷⁾。一方, C型肝炎ウイルスは肝臓を主として病変を起こすが, クリオグロブリン血症や膜性増殖性糸球体腎炎等の肝外病変の原因となることも知られている (表1)。C型肝炎患者でCKDが合併する頻度や, その合併に対するメタボリックシンドロームの影響は十分明らかになっていないが¹⁸⁾, 今後の検討課題である。また, ペグインターフェロンとリバビリン併用治療効果の低下に5.8mg/dl以上の高尿酸血症や¹⁹⁾, 高血圧が関与する可能性が報告されている。C型肝炎の持つ代謝性疾患としての側面が注目されているが, 肝脂肪化やインスリン抵抗性だけでなく, C型肝炎における生活習慣病はその病態や治療効果と密接に関連していると考えられる。

VI. ウイルス肝発癌における生活習慣病

メタボリックシンドロームと発癌の関連性が注

表1 C型肝炎ウイルス感染症における肝外病変

- 本態性混合性クリオグロブリン血症
- 膜性増殖性糸球体腎炎
- シェーグレン症候群
- 扁平苔癬
- 悪性リンパ腫
- 脂質代謝異常
- インスリン抵抗性・糖代謝異常
- その他

目されている。糖尿病学会が行った2型糖尿病患者の死因に関するアンケート調査では, 悪性新生物による死亡が34.1%であり, 血管障害による26.8%よりも多かった²⁰⁾。日本人全体の悪性新生物による死亡率は27.8%であり, 糖尿病患者の方が死亡率は高く, 中でも肝癌が最も多く8.6%を占める。厚生労働省の報告では, 糖尿病のある人はない人に比べて肝発癌リスクが男性2.24, 女性1.84であった。米国で1982年から1998年にわたって約90万人を対象に行われた調査では, 肝発癌のリスクは肥満の重症度とともに徐々に上昇し, BMI 35kg/m²以上では男性は4.52になる。またコントロール群に比較して糖尿病例では肝発癌率が約3倍になるとの報告もある。肥満や糖尿病における発癌のメカニズムとしては肝癌では酸化ストレスが推定されている。このような結果はC型肝炎患者のみを対象とした解析から得られたものではないが, C型肝炎には糖尿病が高率に合併することから, C型肝炎患者においても発癌に糖尿病や肥満が促進的に作用すると考えられる。また, C型肝炎患者においては, 肝脂肪化が高度になると肝発癌の可能性も高くなると考えられる²¹⁾ (図3)。

C型肝炎にはインスリン抵抗性が合併しやすいことは先述したが, インスリン抵抗性に基づく高インスリン血症と高IGF-1 (insulin like growth factor-1) 血症は肝発癌に促進的に作用する。インスリンは増殖因子としての作用をもっており, インスリン受容体からは糖利用のシグナルと細胞増殖のシグナルの2種類のシグナルが伝達され, 高インスリン血症では細胞増殖シグナルが増加する。また, 強力な増殖因子であるIGF-1は, 細胞増殖の促進とアポトーシスの抑制を生じさせ, 腫瘍の発生に促進的に作用する。さらに, 肥満によ

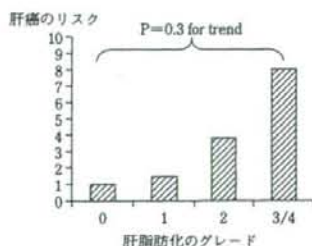


図3 肝脂肪化のグレードと肝癌のリスク。C型慢性肝炎後の肝硬変での発癌リスクは, 肝脂肪化のグレードに相関している。(文献21を引用改変)

り、低アディポネクチン血症になると、炎症が促進され、アポトーシスが抑制され、発癌しやすいと考えられている。

お わ り に

C型肝炎患者ではインスリン抵抗性や糖尿病などの生活習慣病を合併する頻度が高く、生活習慣病やメタボリックシンドロームとC型肝炎患者の病態進展や肝発癌を繋ぐ機序が明らかになりつつある。C型肝炎患者における生活習慣病を治療することにより、肝病態進展、肝発癌のリスクが軽減され、抗ウイルス効果が高くなることが期待できる。

文 献

- Bach, N. et al.: The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology*, 15: 572-577, 1992.
- Fujie, H. et al.: Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol*, 59: 141-145, 1999.
- Decock, S. et al.: Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions. A review. *Acta Clin Belg*, 62: 111-119, 2007.
- Mirandola, S. et al.: Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology*, 130: 1661-1669, 2006.
- Soresi, M. et al.: Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int*, 26: 1119-1125, 2006.
- Yu, J. W. et al.: Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol*, 22: 832-826, 2007.
- Moriya, K. et al.: Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. *Hepatology Res*, 25: 371-376, 2003.
- Gosert, R. et al.: Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring sub-genomic replications. *J Virol*, 77: 5487-5492, 2003.
- Ikeda, M. et al.: Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology*, 44: 117-125, 2006.
- Hui, J. M. et al.: Insulin resistance is associated with chronic hepatitis virus and fibrosis progression. *Gastroenterology*, 125: 1695-1704, 2003.
- Shintani, Y. et al.: Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*, 126: 840-848, 2004.
- Lecube, A. et al.: Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care*, 29: 1096-1101, 2006.
- 瀬戸口純子ほか: 糖尿病網膜症増悪因子としてのC型肝炎ウイルス感染. *糖尿病*, 38: 523-526, 1995.
- Moucarri, R. et al.: Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*, 134: 416-423, 2008.
- D'Souza, R. et al.: Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol*, 100: 1509-1515, 2005.
- Bressler, B. L. et al.: High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38: 639-644, 2003.
- Ninomiya, T. et al.: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis*, 48: 383-391, 2006.
- Sit, D. et al.: Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in patients with chronic kidney disease in the predialysis stage at a university hospital in Turkey. *Intervirology*, 50: 133-137, 2007.
- Pellicano, R. et al.: Is serum uric acid a predictive factor of response to IFN-treatment in patients with chronic hepatitis C infection? *J Med Virol*, 80: 628-631, 2008.
- 糖尿病学会: 日本人糖尿病患者の疾患別死因. *糖尿病*, 50: 47-61, 2007.
- Pekow, J. R. et al.: Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer*, 109: 2490-2496, 2007.

HCV多発地区における疫学調査から学んだもの

宇都浩文* 熊谷公太郎* 坪内博仁*

索引用語：HCV自然消失，ALT持続正常，血小板，肝発癌，生命予後

1 はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)に感染すると、ほとんどは持続感染に移行し、慢性肝炎・肝硬変に進展、肝細胞癌を発症するが、すべてのHCV感染者が重篤な肝疾患に進展するわけではない。病院を受診するHCV感染者の多くは、トランスアミナーゼの上昇などの肝障害を伴っている場合が多く、一方では、肝疾患以外に重篤な疾患を呈している場合は、HCV感染に注意が払われていない場合も考えられる。したがって、一般集団におけるHCV感染者全体の自然経過を明らかにするためには、大規模なコホート研究が必要であり、地域住民を対象とした長期の前向き研究が望まれる。本稿では、われわれが以前から行っているHCV高感染地区住民を対象としたコホート研究のデータをもとに、HCV感染者の自然経過について文献的考察を加えて報告する。

2 HCV持続感染とHCV自然消失

HCVに感染し、自然消失せずに持続感染となる頻度は報告によって大きく異なるが、MicallefらはC型急性肝炎後のHCV自然消失率を検討した31の論文を解析し、自然消失率は26%で、女性は自然消失しやすいと述べている¹⁾。HCV抗体陽性でHCV RNA陰性であれば、HCV抗体偽陽性の可能性は否定できないが²⁾、HCVの既感染がまず考えられる。われわれの検討ではHCV抗体陽性でHCV RNA陰性者は25% (116/459)³⁾であった。また、日本の他の地区での住民検診でもHCV RNA陰性率は29.3% (66/225)⁴⁾、21.5% (232/1078)⁵⁾、20.6% (13/63)⁶⁾と報告されている。このような住民検診で得られた頻度は、持続感染成立後のHCV RNA自然消失例や肝疾患による死亡例を考慮した検討ではないが、そのような対象者の頻度はそれほど高くはないと考えられ、C型急性肝炎後の早期のHCV RNA自然消失率は約20～30%と考えられる。

Hirofumi UTO et al; Epidemiological study of hepatitis C virus carriers in a hyperendemic area in Japan

*鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 [〒 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1]

表1 HCV RNA陽性ALT持続正常者とALT持続異常者の比較

| 背景因子 | PNALT* n = 37 | ALT持続異常者** n = 30 | P値 |
|------------------|--------------------|----------------------|--------|
| 年齢 | 75.6 ± 6.5 | 70.4 ± 6.6 | <0.01 |
| 性(男性/女性) | 8/29 | 15/15 | 0.02 |
| HCVコア抗原量(fmol/L) | 6,042 ± 4,295 (32) | 4,553 ± 3,546 (27) | 0.22 |
| HCVセロタイプ(I/II) | 14/23 | 24/6 | <0.001 |
| 輸血歴(無/有) | 8/29 | 7/23 | 0.87 |
| 飲酒歴(無/時々/毎日) | 20/8/9 | 13/6/11 | 0.54 |

*ALTがすべて30 IU/L以下で血小板数が15万/μL以上

**ALTがすべて30 IU/L以上で血小板数が15万/μL未満

一方、われわれの検討では、約6年の経過中にHCV感染者の2.4% (7/289)、年率約0.4%/人の頻度でHCV RNA消失を確認し⁷⁾、HCVコア抗原量が低い対象者がウイルス消失しやすいことを報告した。同じようにWatanabeらもHCV RNA自然消失は年率0.5%/人の頻度であったと報告している⁵⁾。小児や妊婦での自然消失率は高い可能性があるが^{8,9)}、一般成人ではHCV持続感染成立後のHCV RNAの消失率は0.5%/年以下と考えられる。さらに、われわれやWatanabeらの報告でのHCV RNA自然消失者のほとんどは、肝炎の進展がほとんどない症例と考えられるが、YokosukaらはHCV RNA消失が肝硬変で起こりやすいと述べている¹⁰⁾。HCV感染後のHCV RNA消失は感染初期の反応である可能性が高いと考えられるが、長期持続感染後でも、ウイルス消失は稀ながら存在し、そのようなウイルス消失者がHCV抗体陽性、HCV RNA陰性者の一部を占めると考えられる。

3

ALT持続正常者 (PNALT) の背景因子

HCVキャリアの一部はALT正常が持続し、肝炎の活動性は低く、肝硬変への移行は緩徐

であるが^{6,11-15)}、ALTの真の正常値は明らかにされておらず、ALT値が比較的低値でも肝硬変に進展する例も存在する。Pratiらは6,835例の献血者のALT値を検討し、HCV陽性者や非アルコール性脂肪性肝疾患の患者と区別するための正常値は男性30 IU/L以下、女性19 IU/Lが妥当であると報告した¹⁶⁾。また、日本でのALT値正常C型肝炎例に対する抗ウイルス治療ガイドラインでは、ALT値の基準値を30 IU/L以下とし、OkanoueらはALT30 IU/L以下が3回以上、1年以上にわたり持続し、さらに、血小板数を15万以上とすることでALT低値例に含まれる可能性のある肝硬変を除外して、PNALTを定義している¹⁷⁾。

PNALTは女性の頻度が高く、Genotype 1bの頻度が低い^{18,19)}。また、HLAのDRB1*12、DRB1*0301の頻度は肝硬変に比較してALT持続正常者で高いと報告されている²⁰⁾。われわれの検討では2005年までに3回以上検診を受診し、ALTがすべて30 IU/L以下で2005年の血小板数が15万/μL以上を持続している37例中の女性の頻度は78% (29例)、セロタイプIIの頻度は62% (23例)で、ALTがすべて30 IU/L以上で血小板数が15万/μL未満を満たす30例の女性およびセロタイプ

表2 血小板別にみたHCV持続感染者の背景因子

| 背景因子 | 血小板数 | | | P value |
|----------------|------------------|-----------------------|------------------|---------|
| | 20万以上 (n=155) | 15万以上20万未満 (n=132) | 15万未満 (n=149) | |
| 年齢 (years) | 71.5 ± 10.1 | 71.3 ± 9.3 | 71.5 ± 9.3 | 0.77 |
| 性 (男性/女性) | 58 / 97 | 51 / 81 | 56 / 93 | 0.97 |
| BMI | 23.1 ± 3.2 | 22.8 ± 2.9 | 22.8 ± 2.6 | 0.67 |
| IV型collagen 7S | 4.4 ± 1.2 | 5.2 ± 2.2 | 6.9 ± 3.0 | <0.001 |
| ヒアルロン酸 | 170.8 ± 318.4 | 183 ± 221.1 | 419.6 ± 676.5 | <0.001 |
| Fibro Scan | 6.4 ± 3.2 | 8.3 ± 6.0 | 14.3 ± 9.3 | <0.001 |

年齢は2005年。その他のデータは主に2005年のデータを使用し、BMI以外は2004年のデータを一部使用。BMIは2001～2004年のデータも一部使用。一部にデータのない症例を含む。

IIの頻度(それぞれ50%, 20%)と有意に異なっていた(表1)。この比較では、年齢にも有意差があり、DRB1*12; DRB1*0301の頻度には差がなかったことから、対象者によって結果が異なる可能性にも注意が必要であるが、PNALTには女性、セロタイプIIの頻度が高いと考えられる。

4 PNALTの自然経過

880人のALT持続正常者を平均22カ月間経過観察した報告では、経過観察中に21.5%の頻度でALTが上昇している²¹⁾。また、Okanoueらは持続的にALT値30 IU/L以下、血小板数15万以上のPNALTを5年間の経過観察し、30 IU/L以下を持続したもの(GroupA)は14%、一過性にALT値が30 IU/Lを超えたもの(GroupB)は57%、ALT値が持続的に30 IU/L以上になったもの(GroupC)が29%で、PNALTと考えられる症例でも、その後の経過観察中にALT正常が持続するものは少ないことを明らかにした¹⁷⁾。さらに、ALTが上昇する前のALTの平均値はGroupAが15.8 IU/L、GroupBとGroupCはそれぞれ22.4 IU/Lと23.9 IU/Lで、GroupAのALT値

は有意に低い。われわれの検討では、1995年から2000年までの年1回の住民検診に4回以上参加し、すべてのALTが基準値(34 IU/L)以下であった101名のうち、21名(20.8%)が2001年以降の5年間にALT値が一過性、もしくは持続的に異常(35 IU/L以上)になった²²⁾。また、2001年以降のALT値がすべて基準値(34 IU/L)以内であった者(80名)と、ALTが上昇した者(21名)について登録時(主に2000年時)のALT値を比較すると、前者(18.9 IU/L)に比して後者(23.5 IU/L)は有意に高かった。さらに基準値内であってもALTが20～34 IU/L群はALTが19 IU/L以下の群と比較し、ALT上昇(35 IU/L以上)の頻度が有意に高かった²²⁾。Shiffmanらが報告したALT持続正常者のALT値の推移は、20 IU/L程度で著しい変動はないことから²¹⁾、ALTが19 IU/L以下であれば、ALTが上昇する可能性は低いと考えられる。また、ALT値が持続正常であれば肝線維化は軽度で、10年間の経過観察中では組織学的進行はほとんどなく¹¹⁾、治療の適応となるPNALTは約30%程度と報告されている¹⁷⁾。したがって、ALTが19 IU/L以下であれば、治療の適応に

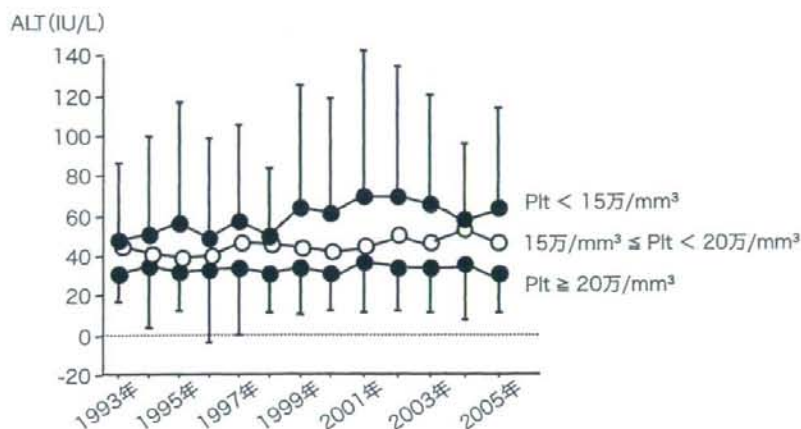


図1 2005年の血小板別にみたHCV持続感染者のALTの推移

については十分考慮する必要がある。

5 C型慢性肝炎における肝線維化進展と肝線維化進展因子

Matsumuraらは、輸血歴を有する282例の肝生検結果から肝線維化速度は0.12単位/年であることを報告し²³⁾、Shiratoriらは同一症例で2回肝生検を行った106名の無治療患者の肝線維化速度は0.1単位/年であったと報告している²⁴⁾。また、Poynardらは、2235名の肝生検結果から、肝線維化進行は0.133単位/年と推定している²⁵⁾。このような結果から、肝線維化の進行は0.1～0.13単位/年と推定される。一方、Mathurinらは、102名のALT持続正常者の肝線維化進展速度は0.05単位/年であると報告しているが²⁶⁾、ALT正常上限値を45 IU/Lと定義しており、ALTがさらに低値が持続すれば、肝線維化の速度はさらに緩徐となると考えられる。われわれの検討では肝生検のデータがなく、直接肝線維化の進行を推定できないが、2005年もしくは2004年に血小板数を測定した対象者を血小板数が20万以上、15万以上20万未満、15万未満の3群で比較した(表2)。この3群では

年齢、性別、BMIに有意差はなかったが、線維化マーカーであるヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S、超音波検査で肝線維化を簡便に推定するフィブrossキャンは血小板低値例ほど有意に高値であった(表2)。さらにこの3群の1993年から2005年までのALTの推移を比較すると、血小板数が高いほどALT値は低く推移していた(図1)。肝線維化の高度進行例は2005年以前に死亡していると考えられ、これらの検討ではそのような症例はほとんど含まれていない可能性があるが、ALT値が低値で推移すれば、肝線維化の進行は極めて緩徐であると言える。

6 HCV感染者の肝発癌とALT値

C型慢性肝炎では炎症が長期に持続し、肝線維化の進行に伴い肝細胞癌の発症リスクは高くなるが²⁷⁾、HCVキャリアのすべてが肝細胞癌(HCC)に進展するわけではない。HCV抗体陽性献血者1,927名のHCC発症を検討した報告では、女性は男性より、ALT低値例は高値例よりHCC発症が少ない²⁸⁾。われわれの検討でも、ALT値と肝細胞癌発症が強く関連し(図2)、ALT持続正常者では肝細

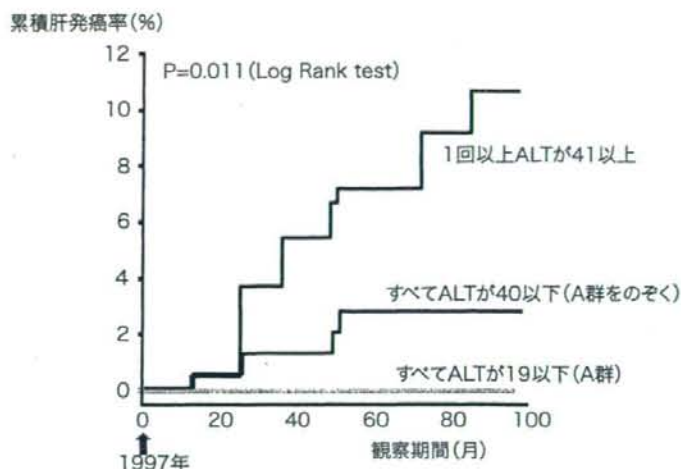


図2 1993年から1997年のALT値別にみたHCV持続感染者の累積肝発癌率

表3 肝発癌年齢別にみた背景因子の比較*

| | 75歳未満 | 75歳以上 | P値 |
|---------------------------|-------------------|-------------------|------|
| 症例数 | 64例 | 29例 | |
| 年齢 | 67.0 ± 6.1 | 79.0 ± 3.5 | |
| 性別(男/女) | 43/21 | 18/11 | 0.63 |
| HCV serotype (I/II/不明) | 44/12/8 | 19/7/3 | 0.82 |
| AST (IU/L) | 91.3 ± 61.7 | 64.8 ± 25.0 | 0.04 |
| ALT (IU/L) | 82.5 ± 60.2 | 54.2 ± 22.9 | 0.04 |
| γ-GTP (IU/L) | 100.0 ± 95.1 | 56.5 ± 31.0 | 0.25 |
| T-Chol (mg/dl) | 160.2 ± 33.6 | 162.2 ± 28.6 | 0.70 |
| 血小板(×10 ⁴ /μl) | 13.3 ± 6.4 (n=15) | 14.6 ± 6.6 (n=14) | 0.72 |
| IV型コラーゲン(ng/ml) | 8.6 ± 3.0 (n=15) | 6.9 ± 2.5 (n=13) | 0.07 |

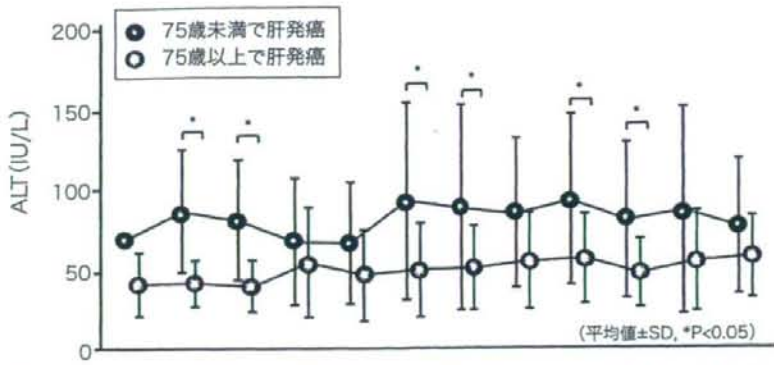
*主に発症1年前の臨床検査値を使用。平均値 ± SD。

胞癌発症リスクはALT持続異常者と比較し非常に低かった²⁹⁾。PNALTを平均5年経過観察したOkanoueらの報告でもHCCの発症はない¹⁷⁾。しかし、われわれの研究対象者で、経過中にHCCを発症した93例を発症年齢で75歳以上と未満に分け、その臨床的特徴を比較検討したところ、75歳以上の高齢者では肝線維化が軽度で肝炎の活動性が比較的低い場合でも、75歳未満の非高齢者よりもHCCが発症する可能性が高いと考えられ

た(表3)。さらに、経時的に見たHCC発症前のALT値は75歳以上の方が低値で推移していた(図3)。一般にALTが低値であれば肝細胞癌の発症は少ないと考えられるが、今回の成績から、高齢者ではALT値が比較的低値で推移してもHCC発症の可能性があり、ALT値の判断には注意が必要である。

7 C型肝炎感染者の生命予後 (図4)

C型慢性肝炎は、HCCを発症するリスク



| HCC発症 解析可能なデータ数 | 12年前 | 11年前 | 10年前 | 9年前 | 8年前 | 7年前 | 6年前 | 5年前 | 4年前 | 3年前 | 2年前 | 1年前 |
|--------------------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 75歳未満 | 3 | 6 | 7 | 7 | 9 | 14 | 21 | 28 | 27 | 39 | 36 | 36 |
| 75歳以上 | 7 | 7 | 11 | 11 | 13 | 13 | 17 | 14 | 17 | 14 | 13 | 18 |

図3 HCV関連肝癌発症前の年齢別にみたALT値の推移

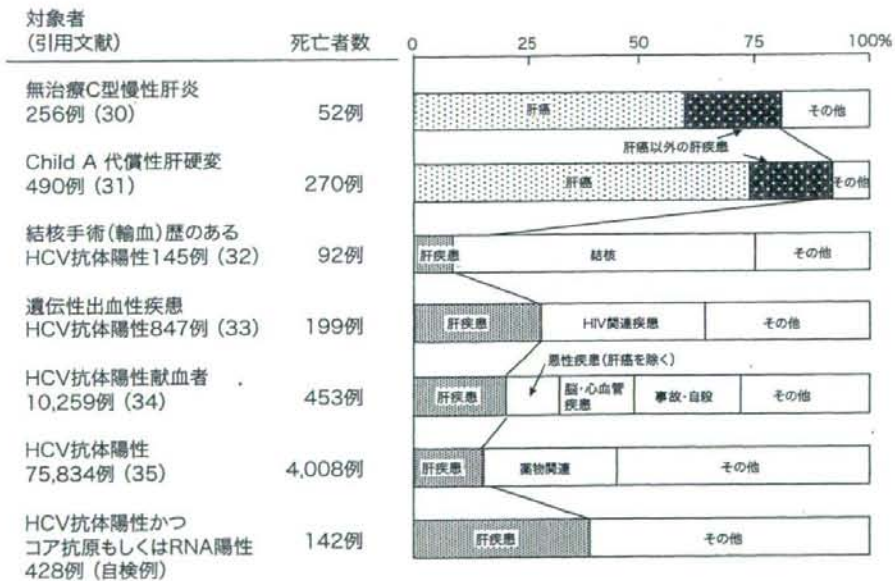


図4 HCV感染者の死因別割合

が非常に高く、特に肝硬変での発癌率は約8%と考えられており、HCCや肝不全で死亡する可能性も高い。Kasaharaらの報告では、インターフェロン治療を行わなかった256例中52例が死亡し、そのうち42例(81%)が肝

疾患で死亡している³⁰⁾。Child Aの代償性肝硬変490例を検討した報告では270例の死亡者のうち248例(92%)が肝疾患による死亡である³¹⁾。一方、結核のための手術の際に輸血を受けHCV抗体陽性となった患者³²⁾や遺伝

性出血性疾患をもつHCV抗体陽性者³³⁾を対照とした研究では、HCV抗体陰性者よりは肝疾患死亡の頻度が高いものの、肝疾患死亡はC型慢性肝炎患者を対象とした研究よりは非常に少なく(それぞれ9%, 28%), 結核やHIVによる死亡が最も多い(それぞれ37%, 66%)。また、10,000例以上のHCV抗体陽性献血者³⁴⁾、70,000例以上のHCV抗体陽性住民コホート³⁵⁾を対象とした研究では、肝疾患死亡はそれぞれ約20% (90/453)、約15% (503/3,342)と報告されている。しかし、これらの献血者や住民を対象とした研究はHCVの持続感染の有無が明らかにされていないために、HCV既感染者も約25%含まれている可能性がある。また、死因として自殺や薬物に関連した死亡も多い(図4)。そこで、われわれは、1995年までに検診を受診し、HCVコア抗原もしくはHCV RNAが陽性であった428例を2005年12月まで死亡診断書による予後調査を行った。1995年の平均年齢が64歳であり、インターフェロン治療歴もしくはそのちにインターフェロン治療を行った住民は少なく(約6%)、そのような対象者も含めて検討を行った。経過中に142例が死亡し、そのうち肝疾患は55例(39%)であった(図4)。このような結果から、対象者の年齢や肝炎の活動性、肝線維化の進行度、HCV RNAの有無などによりHCV抗体陽性者の死亡原因は異なると考えられるが、主に60歳以上のHCV持続感染者の総死亡に占める肝疾患死亡は約40%と考えられた。

8 おわりに

10年以上前から開始したHCV多発地区におけるコホート研究から得られた知見を中心に概説した。われわれが対象としたHCV抗体陽性者の1995年の平均年齢は64歳と高齢

であり、今後日本だけでなく欧米諸国のHCV感染者は高齢化すると考えられることから、われわれの研究が自然経過を考慮したHCV感染者の診療に少しでも役立てば幸いである。

文 献

- 1) Micallef JM, Koldor JM, Dore GJ : Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 13 : 34-41, 2006
- 2) Nishiguchi S, Kuroki T, Ueda T et al : Detection of hepatitis C virus antibody in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 116 : 21-25, 1992
- 3) Takahama Y, Uto H, Kanmura S et al : Association of a genetic polymorphism in ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 with hepatitis C virus infection and hepatitis C virus core antigen levels in subjects in a hyperendemic area of Japan. *J Gastroenterol* (in press)
- 4) Noguchi S, Sata M, Suzuki H et al : Routes of transmission of hepatitis C virus in an endemic rural area of Japan. *Scand J Infect Dis* 29, 23-28, 1997
- 5) Watanabe H, Saito T, Shinzawa H et al : Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study. *J Med Virol* 71 : 56-61, 2003
- 6) Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K et al : A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. *Dig Dis Sci* 40 : 465-471, 1995
- 7) Uto H, Hayashi K, Kusumoto K et al : Spontaneous elimination of hepatitis C virus RNA in individuals with persistent infection in a hyperendemic area of Japan. *Hepatology Research* 34 : 28-34, 2006
- 8) Fujisawa T, Komatsu H, Inui Y et al : Spontaneous remission of chronic hepatitis C in children. *Eur J Pediatr* 156 : 773-776, 1997
- 9) Hattori Y, Orito E, Ohno T et al : Loss of hepatitis C virus RNA after parturition in female patients with chronic HCV infection. *J Med Virol* 71 : 205-211, 2003
- 10) Yokosuka O, Kojima H, Imazeki F et al : Spon-

- taneous negatigation of serum hepatitis C virus RNA is a rare event in type C chronic liver diseases: analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. *J Hepatol* 31 : 394-399, 1999
- 11) Persico M, Perrota S, Persico E et al : Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepatitis* 13 : 290-296, 2006
 - 12) 2Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D et al : Prospective study of anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum, ALT with or without detectable serum HCV RNA. *Hepatology* 34 : 1000-1005, 2001
 - 13) 3Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J et al : High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 115 : 443-449, 1991
 - 14) Healey CJ, Chapman RWG, Fleming KA : Liver histology in hepatitis C virus infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminase. *Gut* 37 : 274-278, 1993
 - 15) Puoti C, Castellacci R, Montagness F et al : Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Dis Sci* 32 : 634-643, 2000
 - 16) Prati D, Taidoli E, Zanelo A et al : Updated definition of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 137 : 1-9, 2002
 - 17) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M 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 serum aminotransferase. *J Hepatol* 5 : 599-605, 2005
 - 18) Puoti C, Magrini A, Stati T et al : Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 26 : 1393-1398, 1997
 - 19) Renou C, Halfon P, Pol S et al : Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 51 : 585-590, 2002
 - 20) Yoshizawa K, Ota M, Saito S et al : Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antigens* 61 : 159-165, 2003
 - 21) Shiffman ML, Diago M, Tran A et al : Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastro Hepatol* 4 : 645-652, 2006
 - 22) Uto H, Kuroki J, Takahama Y et al : Alanine aminotransferase flare-up in hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels in a hyperendemic area of Japan. *J Gastroenterol* 42 : 673-680, 2007
 - 23) Matsumura H, Moriyama M, Goto I et al : Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C—a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepatol* 7 : 268-275, 2000
 - 24) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M et al : Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 132 : 517-524, 2000
 - 25) Poynard T, Bedossa P, Opolon P : Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 349 : 825-832, 1997
 - 26) Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF et al : Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 27 : 868-872, 1998
 - 27) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IJIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
 - 28) Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H et al : Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine aminotransferase levels at donation and interaction with hepatitis B virus. *Int J cancer* 112 : 1075-1080, 2004
 - 29) Suruki R, Hayashi K, Kusumoto K et al : Alanine aminotransferase level as a predictor of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma incidence in a community-based population in Japan. *Int J Cancer* 119 : 192-195, 2006
 - 30) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T et al : Inter-