

human hepatocytes in mice infected with each genotype after 2-week IFN-treatment (Fig. 4). These results suggest that the decrease in HCV is due to the direct anti-viral effect of IFN and not induced by liver cell damage. The difference in the virus titer and susceptibility to IFN are considered to be due to the characteristics of the genotypes.

4. Discussion

In this study, we established a reverse genetics system of HCV genotype 1a and 2a clones using human hepatocyte chimeric mice. The HCV genotype 2a clone, JFH-1, has remarkable features, i.e., infects cultured Huh7 cell line as well as establish infection in chimeric mouse [7]. It has been reported that HCV genotype 1a clone, H77-S, also infects Huh7 cell line and produces infectious virion [14]. In the present study, we intrahepatically inoculated genotype 1a infectious clone, CV-H77C. As reported in chimpanzee [13,15–17], we were able to establish genotype 1a infection using human hepatocyte chimeric mice. Using this technique, it is hoped that we can conduct further experiments in the future using genetically engineered HCV clones. Experiments using chimeric clone described by Lindenbach et al. [7] should also provide further information regarding the variable replication property of HCV genomes. Modifying genomes with nucleotide substitutions allowed examination of the functions of HCV peptides as we showed with HBV [12].

As reported recently by Kneteman et al. [10], the mouse model system is useful for evaluating the effect of anti-HCV drugs such as IFN, protease inhibitors and polymerase inhibitors. As we showed in this study, the response to IFN therapy varied according to HCV genotype. Further experiments are necessary to determine whether differences in response to IFN are due to the different replication ability (replication level of genotype 2a clone was slightly lower than that of genotype 1b, see Figs. 2 and 3) or differences in genotypes, as has been reported in clinical studies [18]. As we showed in this study (Fig. 4), there is no hepatocyte damage or inflammation in the liver of the infected chimeric mouse. Thus, this model is suitable for the study of mechanisms involved in HCV replication and IFN resistance.

The intrahepatic injection method used in this study simplified our experiments using genetically engineered virus. This is particularly important in studies of protease inhibitors and polymerase inhibitors because HCV will easily develop resistance against these small molecule agents.

Previous studies identified amino acid sequences that correlate with different susceptibilities of genotype 1b HCV against IFN therapy, namely, interferon sensitivity determining region [19] and the PKR-eIF2 phosphorylation homology domain [20,21]. To elucidate such issues, we are currently trying to establish genotype 1b infection system using the method described in this paper.

In summary, we showed in the present study the successful application of a genetically engineered HCV in human hepatocyte chimeric mice. Using this mouse model, we showed that genotypes 1a and 2a HCV clones exhibit different susceptibilities to IFN- α therapy. Our mouse model seems useful for the study of HCV virology and resistance of HCV against IFN and for the development of new anti-HCV therapy.

Acknowledgements: The authors thank Rie Akiyama, Kana Kunihiro and Kiyomi Toyota for their expert technical help, Dr. Robert H. Purcell and Dr. Jens Bukh for providing the full-length HCV cDNA clone of pCV-H77C. This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research from Japanese Ministry of labor, Health and Welfare.

References

- [1] WHO. (1999) Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J. Viral Hepat.* 6, 35–47.
- [2] Kiyosawa, K., Sodeyama, T., Tanaka, E., Gibo, Y., Yoshizawa, K., Nakano, Y., Furuta, S., Akahane, Y., Nishioka, K. and Purcell, R.H. (1990) Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12, 671–675.
- [3] Niederau, C., Lange, S., Heintges, T., Erhardt, A., Buschkamp, M., Hurter, D., Nawrocki, M., Kruska, L., Hensel, F., Petry, W. and Haussinger, D. (1998) Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28, 1687–1695.
- [4] Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., Smith, C., Marinos, G., Goncalves Jr., F.L., Haussinger, D., Diago, M., Carosi, G., Dhumeaux, D., Craxi, A., Lin, A., Hoffman, J. and Yu, J. (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347, 975–982.
- [5] Zhong, J., Gastaminza, P., Cheng, G., Kapadia, S., Kato, T., Burton, D.R., Wieland, S.F., Uprichard, S.L., Wakita, T. and Chisari, F.V. (2005) Robust hepatitis C virus infection in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 9294–9299.
- [6] Wakita, T., Pietschmann, T., Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Zhao, Z., Murthy, K., Habermann, A., Krausslich, H.G., Mizokami, M., Bartenschlager, R. and Liang, T.J. (2005) Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat. Med.* 11, 791–796.
- [7] Lindenbach, B.D., Meuleman, P., Ploss, A., Vanwolleghem, T., Syder, A.J., McKeating, J.A., Lanford, R.E., Feinstone, S.M., Major, M.E., Leroux-Roels, G. and Rice, C.M. (2006) Cell culture-grown hepatitis C virus is infectious in vivo and can be recultured in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 3805–3809.
- [8] Shimizu, Y.K., Weiner, A.J., Rosenblatt, J., Wong, D.C., Shapiro, M., Popkin, T., Houghton, M., Alter, H.J. and Purcell, R.H. (1990) Early events in hepatitis C virus infection of chimpanzees. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 6441–6444.
- [9] Mercer, D.F., Schiller, D.E., Elliott, J.F., Douglas, D.N., Hao, C., Rinfret, A., Addison, W.R., Fischer, K.P., Churchill, T.A., Lakey, J.R., Tyrrell, D.L. and Kneteman, N.M. (2001) Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. *Nat. Med.* 7, 927–933.
- [10] Kneteman, N.M., Weiner, A.J., O'Connell, J., Collett, M., Gao, T., Aukerman, L., Kovelsky, R., Ni, Z.J., Zhu, Q., Hashash, A., Kline, J., His, B., Schiller, D., Douglas, D., Tyrrell, D.L. and Mercer, D.F. (2006) Anti-HCV therapies in chimeric scid-Alb/uPA mice parallel outcomes in human clinical application. *Hepatology* 43, 1346–1353.
- [11] Tateno, C., Yoshizane, Y., Saito, N., Kataoka, M., Utoh, R., Yamasaki, C., Tachibana, A., Soeno, Y., Asahina, K., Hino, H., Asahara, T., Yokoi, T., Furukawa, T. and Yoshizato, K. (2004) Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am. J. Pathol.* 165, 901–912.
- [12] Tuge, M., Hiraga, N., Takaishi, H., Noguchi, C., Oga, H., Imamura, M., Takahashi, S., Iwao, E., Fujimoto, Y., Ochi, H., Chayama, K., Tateno, C. and Yoshizato, K. (2005) Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. *Hepatology* 42, 1046–1054.
- [13] Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. and Bukh, J. (1997) Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 8738–8743.

- [14] Yi, M., Villanueva, R.A., Thomas, D.L., Wakita, T. and Lemon, S.M. (2006) Production of infectious genotype 1a hepatitis C virus (Hutchinson strain) in cultured human hepatoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 2310–2315.
- [15] Kolykhalov, A.A., Agapov, E.V., Blight, K.J., Mihalik, K., Feinstone, S.M. and Rice, C.M. (1997) Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science* 277, 570–574.
- [16] Yanagi, M., StClaire, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. and Bukh, J. (1999) In vivo analysis of the 3' untranslated region of the hepatitis C virus after in vitro mutagenesis of an infectious cDNA clone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 2291–2295.
- [17] Beard, M.R., Abell, G., Honda, M., Carroll, A., Gartland, M., Clarke, B., Suzuki, K., Lanford, R., Sangar, D.V. and Lemon, S.M. (1999) An infectious molecular clone of a Japanese genotype 1b hepatitis C virus. *Hepatology* 30, 316–324.
- [18] McHutchison, J.G., Gordon, S.C., Schiff, E.R., Shiffman, M.L., Lee, W.M., Rustgi, V.K., Goodman, Z.D., Ling, M.H., Cort, S. and Albrecht, J.K. (1998) Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N. Engl. J. Med.* 339, 1485–1492.
- [19] Enomoto, N., Sakuma, I., Asahina, Y., Kurosaki, M., Murakami, T., Yamamoto, C., Ogura, Y., Izumi, N., Marumo, F. and Sato, C. (1996) Mutations in the non-structural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N. Engl. J. Med.* 334, 77–81.
- [20] Taylor, D.R., Shi, S.T., Romano, P.R., Barber, G.N. and Lai, M.M. (1999) Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein. *Science* 285, 107–110.
- [21] Chayama, K., Suzuki, F., Tsubota, A., Kobayashi, M., Arase, Y., Saitoh, S., Suzuki, Y., Murashima, N., Ikeda, K., Takahashi, N., Kinoshita, M. and Kumada, H. (2000) Association of amino acid sequence in the PKR-eIF2 phosphorylation homology domain and response to interferon therapy. *Hepatology* 32, 1138–1144.

肝炎のインターフェロン治療—総まとめ up to date

1

C型肝炎のインターフェロン治療

(5) 高齢者 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療はどう行うべきか

酒井 明人* 金子 周一*

Key words : IFN 療法, 高齢者, C 型慢性肝炎

要旨

本邦の C 型慢性肝炎症例は高齢者が多数を占め、線維化が進行している症例が多い。肝癌発症年齢にさしかかった高齢者に対するインターフェロン(IFN)治療は、より重要であるが、実施率は十分でない。高齢者の IFN 治療適応は、他の合併症に注意が必要であるが、一度は考慮されるべきである。セログループ 1、高ウイルス量症例では、若年に比べ著効率が低い、それ以外の症例では著効率に差はない。ペグ・インターフェロン(PEG-IFN)の時代に入り治療コンプライアンスが改善されているが、若年者より脱落率が高いことを意識して IFN やリバビリンの投与に工夫が必要である。

して過去に肝機能異常が指摘されたことがある者などを対象として行われている。当施設の所在する石川県の平成 14, 15 年度の 2 年間の結果では C 型肝炎ウイルス陽性として精密検査を受診した症例 422 例中 65 歳以上が 307 例(72.7%)と高齢者が大部分を占めていた¹⁾。これは全国的にも同様の傾向といえ、65 歳頃より急激に肝癌症例が増加することを考えると、本邦では肝癌発症年齢に達した C 型慢性肝炎症例が半数以上を占め、インターフェロン(IFN)療法は高齢者でより重要であると考えられる。

欧米よりの IFN 治療成績の報告を見ると明らかであるが、多数症例の無作為試験などでエビデンスレベルの高いもののほとんどが本邦と比べて明らかに若年である。最近報告された C 型肝炎硬変症例を対象としたペグ・インターフェロン(PEG-IFN) $\alpha 2 a$ /リバビリン併用療法の成績でも平均年齢は 50 歳ほどであり²⁾、本邦の現況とは異なる。これは本邦と米国とでは C 型肝炎が広がった時期に 20 年ほどの差があることが推定されており³⁾、高齢者に対する IFN 治療は現在本邦が抱える大きな課題である。

I. 本邦における C 型慢性肝炎患者の現況

この項のポイント

- 本邦の C 型慢性肝炎の半数以上は高齢者であり、IFN 治療導入状況は満足いくものではない。

1. 本邦の C 型慢性肝炎症例の構成

平成 14 年から 5 年の計画で肝炎ウイルス検診が行われている。節目検診として 40 歳から 5 歳ごとの特定年齢者、および要指導者検診と

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

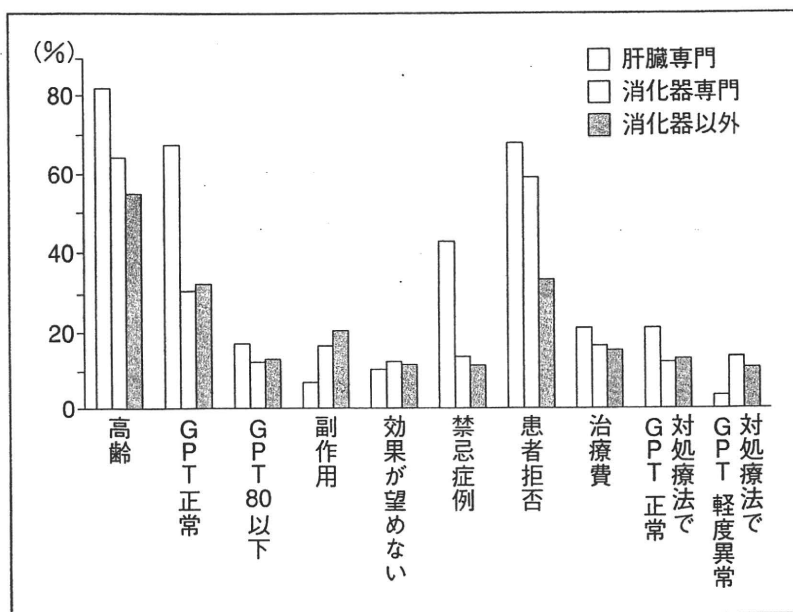


図1 アンケート結果—IFNを投与しない理由は？(複数回答可)
〔鷹取 元, 他: 消化器科 42; 484-490, 2006¹⁾より引用〕

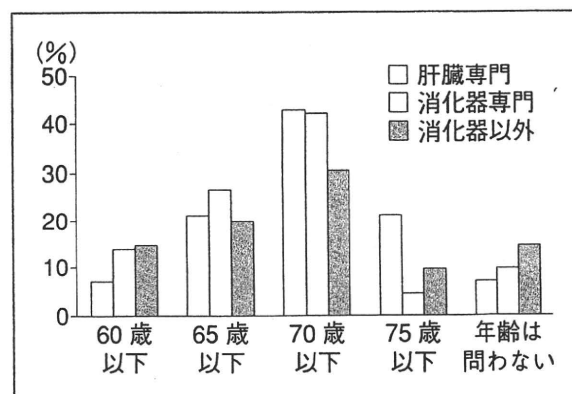


図2 アンケート結果—何歳までがIFN治療の適応と考えるか？
〔鷹取 元, 他: 消化器科 42; 484-490, 2006¹⁾より改変引用〕

2. 高齢者C型慢性肝炎に対するIFN治療状況

平成4年にIFN療法が保険認可され、治療を待っていた多数の症例にIFNが一気に行われたが、翌年にうつ病で自殺者が出たこと、間質性肺炎で死亡例が出たことが報道されたため、患者および一般医療家双方にIFN療法に対する拒否感が広がったことは否めない。また期待よりは著効率が低かったこと、治療適応年齢上限は“65歳”という認識もあり、高齢者に対して専門医以外ではIFN治療が行われることが少ない。これは高齢者が多い本邦にとっては大いに問題である。

実際に石川県肝炎ウイルス検診で見出されたC型慢性肝炎患者においては65歳未満では

115例中11例(9.6%)にIFN療法が行われたが、65歳以上では307例中9例(2.9%)にすぎなかった¹⁾。このように肝炎ウイルス検診で症例を拾い上げられても、IFN治療導入率が高齢者を含め低い理由を検討するために、一般医療家を含め石川県全県下で肝炎診療に関するアンケート調査を行った。その結果として、「IFN治療を行わない理由(複数回答)」については“高齢”をあげる医師が多く、次いで“患者拒否”，“GPT正常”，“禁忌症例”であった(図1)。また「何歳までがIFN治療適応と考えるか」という質問には“70歳以下”が4割ともっとも多く、とくに肝臓消化器専門医以外の医師はやや低く考えている傾向があった(図2)。このように“高齢者C型慢性肝炎に対し

用語解説

◆肝炎ウイルス検診

潜在するB型肝炎，C型肝炎ウイルスキャリアを見出すため平成14年より5年計画で行われてきた。各地で検診体制，精密検査体制が異なる

ため事後のフォローが統一されていないことが問題である。平成19年より対策費が増額され肝炎検診後のフォローのためのガイドラインが作成中である。

てIFN治療をどう行うべきか”以前に、いかに高齢者に対してのIFN治療実施率を上げるかという問題がある。

II. 高齢者C型慢性肝炎に対するIFN療法

この項のポイント

- 高齢者でもIFN療法について一度は考えられるべきである。
- 若年者より脱落率が高く、難治例では著効が得られにくい。
- PEG-IFN治療中のこまかなチェックがより重要である。

1. 適 応

高齢者であってもIFN療法の適応は若年者と本質が変わるものではない。日本肝臓学会が出している『慢性肝炎の治療ガイド2006』でもIFN療法の適応に、「原則としてALT異常でHCV感染を認める全ての成人が適応となる」とされている⁴⁾。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」としているが、高齢者は高血圧、糖尿病などを若年者より合併している症例が多く、とくに患者の予後を規定するほかの重篤な疾患がある場合は適応外と考えざるをえない。また高齢者は肝病態が進行した症例が多く、このことはIFN療法著効率を下げる因子の一つである。若年者より骨髓機能も落ちており脱落例も多い⁵⁾。

しかしながら高齢者を考えるときに、実年齢と身体年齢には個人差があり、適応をネガティブな方向のみに考えると、前述のごとくIFN療法により救われるべき症例もいたずらに経過観察のみされることになってしまう。当科で経験した症例を図3に示すが、66歳時に近医にてIFN療法が考慮されたもののグループ1、高ウイルス症例で著効率が低い、とのことでグ

リチルリチン製剤(SNMC)投与のみにて観察された。2年後に肝細胞を癌発症し、当施設に紹介され肝切除施行、半年後より本人の意欲もありPEG-IFN α 2a半量48週間投与を行い著効となった。肝硬変症例で血小板数が少なかったものの継続可能であり、とくに大きな副作用も認めなかった。高齢で肝癌治療後であっても今一度IFN治療を考えてみるべきである。

2. 高齢者と若年者のIFN療法の比較

高齢者に対するIFN療法の今までの現状について、当科および関連施設の成績を表1に示す。若年者(65歳未満)103例、高齢者(65歳以上)32例の計135例でIFN療法はPEG-IFN認以前の単独療法、およびリバビリン併用療法である。治療前肝生検では若年では線維化F3以上の進行症例は25.7%であったが、前述のごとく高齢者では69.2%と進行症例が多かった。IFN治療著効率はグループ1、高ウイルス症例は若年で19.4%であった。高齢では17例中15例でリバビリン併用療法を施行しているがわずかに1例(5.9%)が著効であった。一方、グループ1、高ウイルス症例以外の条件では高齢者でも著効率は71.4%と良好であった。副作用による治療脱落は若年で12.6%、高齢で25.0%であった。高齢者脱落8例の内容としては精神神経症状3例、倦怠感2例、貧血2例、汎血球減少1例であり精神神経症状が若年に比べて多かった。

以上より高齢者のIFN治療(PEG-IFN前の時代)の問題点として、①線維化進行例が多く、②グループ1、高ウイルス量症例ではリバビリン併用療法でも著効となりにくい、③治療脱落率が高い、の3点があげられた。しかしながらIFN投与によりウイルス排除が得られなくとも肝癌発生率が低下すること⁶⁾、60歳以上であってもIFN療法を行ったほうが非治療

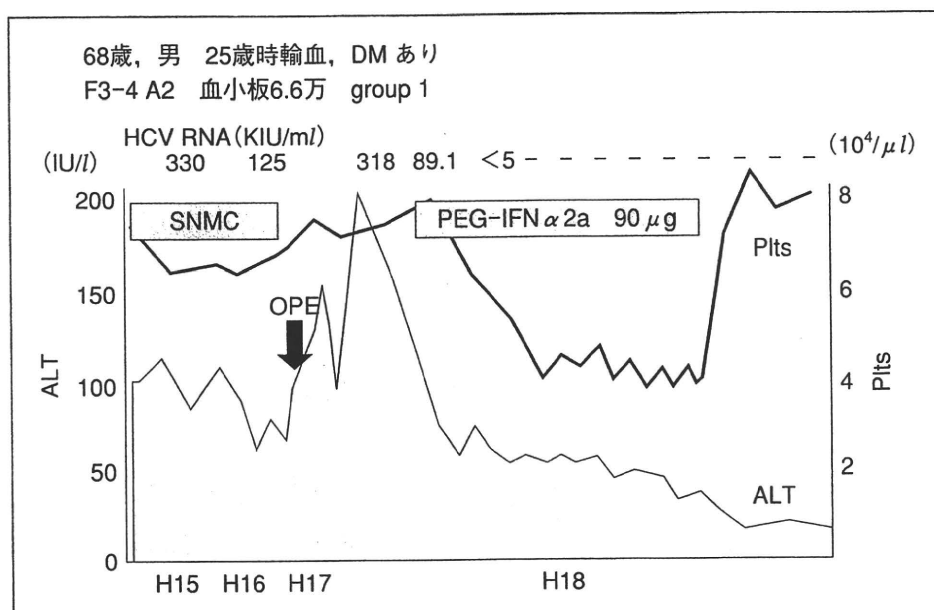


図3 肝癌手術後にIFN療法を行った高齢C型慢性肝炎の1例

表1 若年者と高齢者のIFN治療成績の比較

		65歳未満(n=103)	65歳以上(n=32)
F因子(F3, 4)		26/101(25.7%)	18/26(69.2%)
著効率	グループ1 高ウイルス量	12/62(19.4%)	1/17(5.9%)
	グループ1 高ウイルス量以外	21/36(58.3%)	10/14(71.4%)
脱落率		13/103(12.6%)	8/32(25.0%)

例より肝癌発症が抑制されたこと⁷⁾, 肝関連死亡が低下したこと⁸⁾など著効が得られなくとも予後改善のため高齢者に対するIFN治療は意義は高いと考えられる。

3. PEG-IFN療法による高齢者治療

上記のごとく高齢者のIFN療法の実際の成績は著効率, 脱落率とも若年者に比して不良であったが, 平成14年, 15年にPEG-IFN α 2a単独療法, PEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法が保険収載され新たな期待がもたれている。まず両療法とも週1回のIFN投与でありコンプライアンスが明らかに良い治療法である。

1) PEG-IFN α 2a単独療法

PEG-IFN α 2a単独療法は以前と週3回の製剤と比べ倦怠感, 食欲不振などの自覚的副作用が軽いことが特徴である。これは高齢者にとっては有利なものであるが, 一方うつ病の頻度は変わらないようであり, 間質性肺炎, 脳血管障害, 急激な血小板減少の報告もされ注意も要する。事前採血による血球数の確認が必要であり手間でもあるが毎回確認することは安全のために重要である。当施設でも高齢, 肝硬変, 肝癌治療後などリバビリン併用療法が困難な症例に使用頻度が高いが, グループ1, 高ウイルス症例以外に24~48週間投与を行い判定可能な

表2 PEG-IFN α 2 b/リバビリン併用療法の成績(中間解析)

		60歳未満	60歳以上	
			通常投与群	リバビリン減量群
12週までに HCV RNA 定性陰性		41/73(56.2%)	13/24(54.2%)	14/25(56.0%)
累積 脱落 率	12週以前	7/87(8.0%)	6/26(23.1%)	1/26(3.8%)
	13~24週	9/87(10.3%)	6/26(23.1%)	1/26(3.8%)
	25週以後	11/75(14.7%)	6/24(25.0%)	2/22(9.1%)

11例すべてで著効であった。またグループ1, 高ウイルス症例にALT低下あるいは肝癌予防を目的に11例に投与を行い, 6例(54.5%)にALTの安定が得られている。投与した37例中8例(21.6%)で副作用による中止例があったが, 高齢, 進行症例であることを考えると比較的良好である。

2) PEG-IFN α 2 b/リバビリン併用療法

PEG-IFN α 2 b/リバビリン併用療法は現在世界標準のもっとも効果の高いIFN療法である。現在ウイルス排除を目指して高齢者にも多数の症例に投与されている。数多くの治療成績が報告されているが, 前述のごとく欧米では検討対象年齢は本邦より若年であり, 日本の高齢C型慢性肝炎症例で同等の成績が得られるかは明らかでない。本邦からの成績がまたれる。

開発治験で問題となったのはやはり高齢者で脱落例が多いことであり, リバビリン関連の貧血であった。高齢者では腎機能が潜在的に低下していることが一因と考えられる。そこで当施設および関連病院で早期にリバビリン減量を行うことにより, 治療脱落防止が得られるか, グループ1, 高ウイルス高齢者(60歳以上)で通常投与群と2週間後よりリバビリン減量を行う群の2群に無作為割付試験を行っている。表2に中間解析結果を示すが, 投与開始12週までにHCV RNA 定性陰性が得られた率は若年, 高

齢通常投与群, 高齢リバビリン減量群で差はなく, 脱落率は高齢減量群でとくに早期脱落が防止できる可能性が示された。まだ最終結果でないため, 著効率に影響が出るか検討中である。同様に各施設でHb低下のスピードにあわせてリバビリン減量を行ったり, リバビリンクリアランスに応じて投与量を設定するなど工夫がなされており, エビデンスレベルの高い報告が期待される。

上記PEG-IFN療法が高齢者においても現在主流の治療法と考えられる。グループ1, 高ウイルス以外であれば年齢に関係なく十分著効が期待できる。ウイルス排除を目指す, あるいは肝発癌予防であっても, IFN投与が1年以上となる症例が増えることが予想される。改めてであるが, IFN治療に対して高齢者は合併症が多く潜在的に骨髄, 腎をはじめ予備能が低下しており, 眼底などの治療前のチェック, 精神状態, 呼吸器, 皮膚症状, 血球数, 血糖, 甲状腺機能など治療中のチェックも若年者以上に気を配るべきである。

文 献

- 1) 鷹取 元, 酒井明人, 金子周一: 高齢者C型慢性肝炎の実態とIFN治療の効果. 消化器科 42; 484-490, 2006
- 2) Everson, G. T., Hoefs, J. C., Seeff, L. B., et al.: Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. Hepatology 44; 1675-1684, 2006
- 3) Tanaka, Y., Hanada, K., Mizokami, M., et al.: Inaugural article: 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 99; 15584-15589, 2002
- 4) 第2章 C型肝炎. 日本肝臓学会編: 慢性肝炎の治療ガイド. 20-37, 文光堂, 東京, 2006
- 5) 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. 肝胆膵 45; 1033-1038, 2002
- 6) 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. Gastroenterol. 39; 1069-1077, 2004
- 7) Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S., et al.: Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis with cirrhosis. Lancet 346; 1051-1055, 1995
- 8) 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 27; 1394-1402, 1998

Summary

Point of Interferon Therapy for Elderly Patients with Chronic Hepatitis C

Akito Sakai* and Shuichi Kaneko*

Over half of Japanese chronic hepatitis C patients are elderly. Their degree of liver fibrosis is often advanced. Because most of hepatocellular carcinoma patients are elderly, IFN therapy to elderly patients is more important. However, the frequency of IFN therapy for elderly patients is not adequate. Physicians should consider IFN therapy for elderly patients. The efficacy of IFN therapy for elderly patients in serogroup 1, with high viral titer levels is less than that of young patients. However the differences in efficacy of IFN therapy for elderly or young patients is the same as for those infected with serogroup 2 or low titer viremia. Concerning the appropriate peginterferon age, compliance with IFN therapy has improved from previous levels for elderly patients. However, elderly patients often have complications. Physicians should consider correct dosages of IFN and/or Ribavirin to prevent patients from terminating therapy.

Key words : interferon, elderly patients, chronic hepatitis C

*Department of Gastroenterology, School of Medicine, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

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 周二*

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ない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 $10^8 \sim 11$ 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 $10^6 \sim 10$ 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。

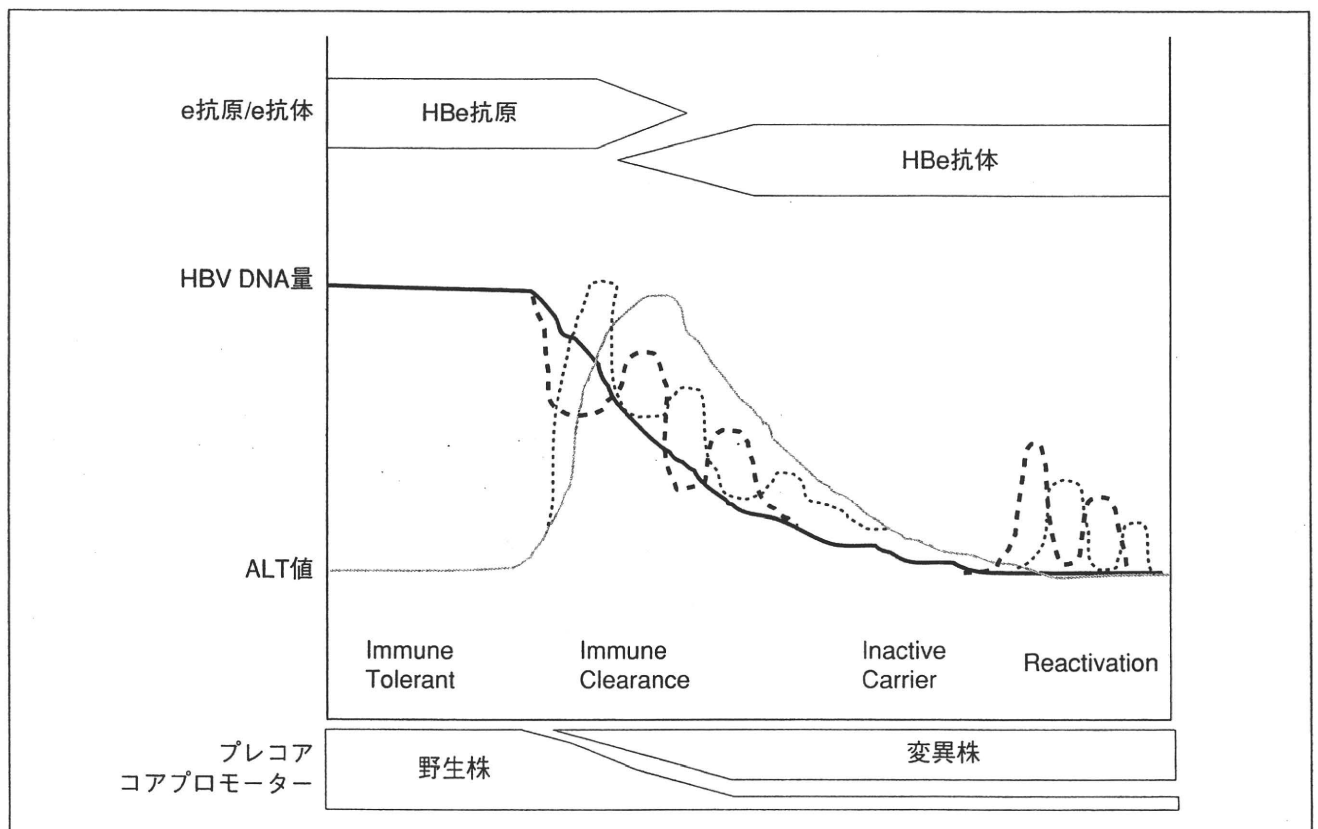


図1 B型肝炎の自然経過

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。肝予備をみたく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

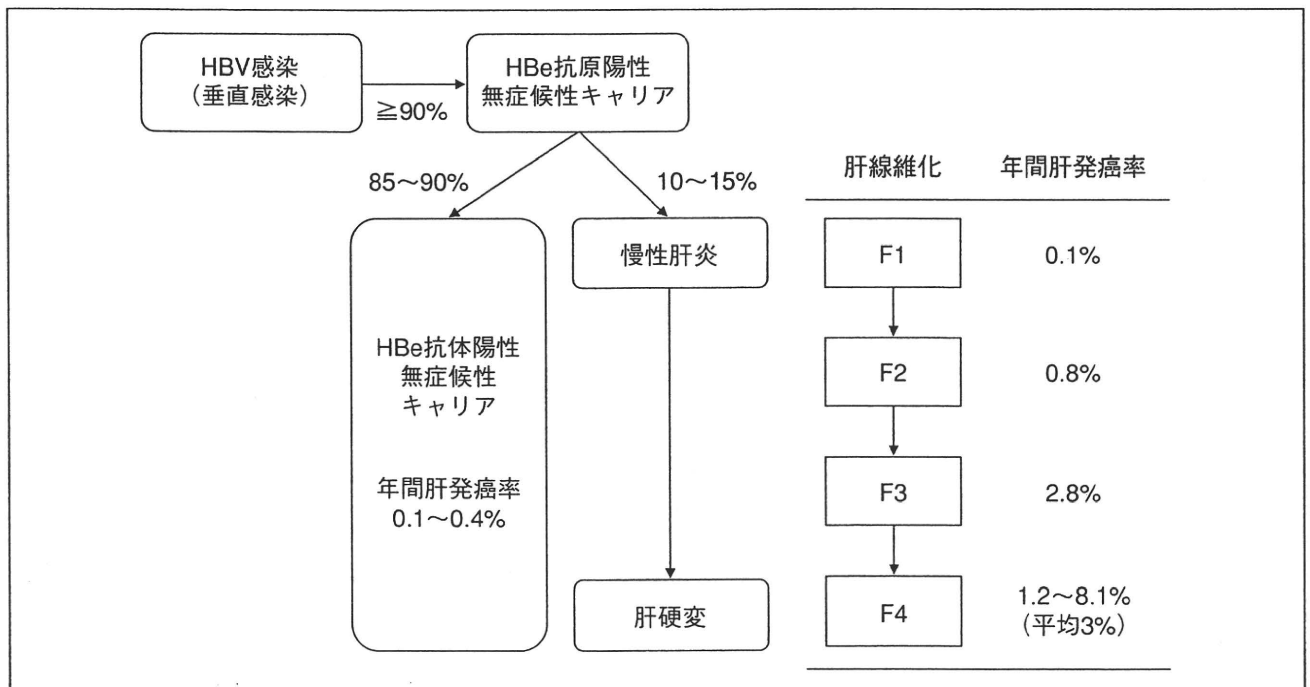


図2 B型肝炎の自然経過と肝癌への進展

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がかかり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うまでもない。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型慢性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)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ない。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ないし、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

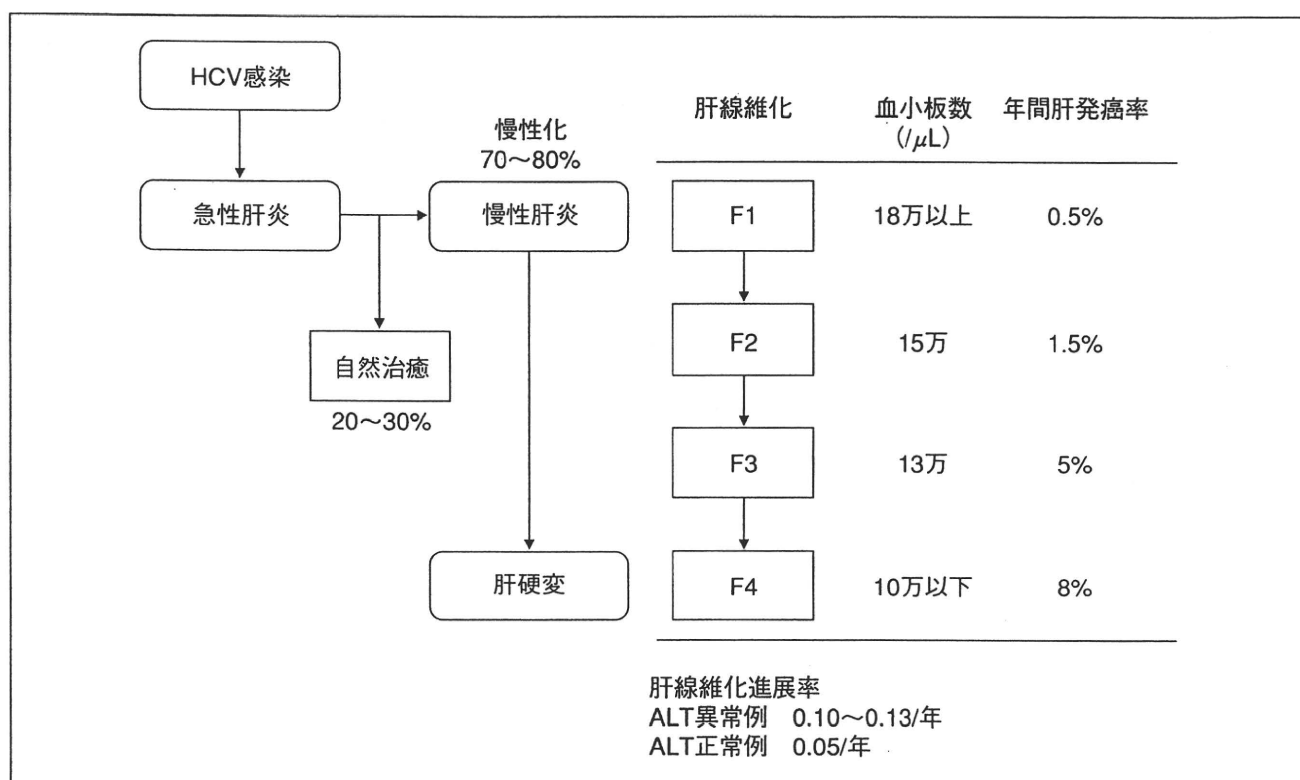


図3 C型肝炎の自然経過と肝癌への進展

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

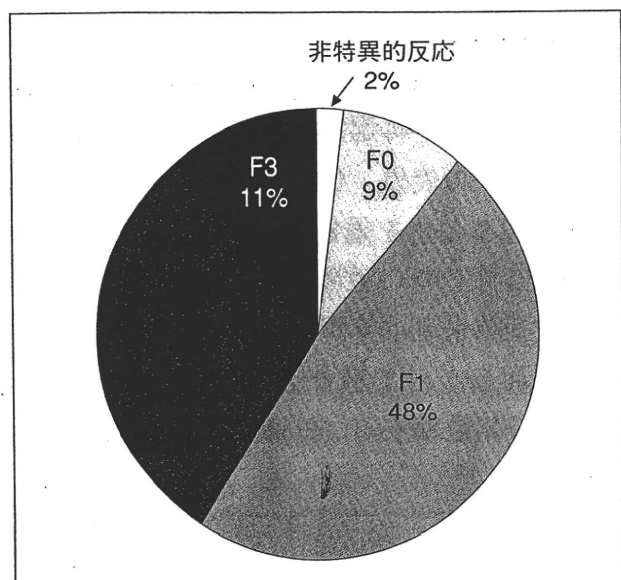


図4 肝生検時 ALT50 IU/L 以下, 血小板 17 万/μL 以上 44 症例の肝生検像

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/kekakukansenshou09/03.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型慢性肝炎患者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

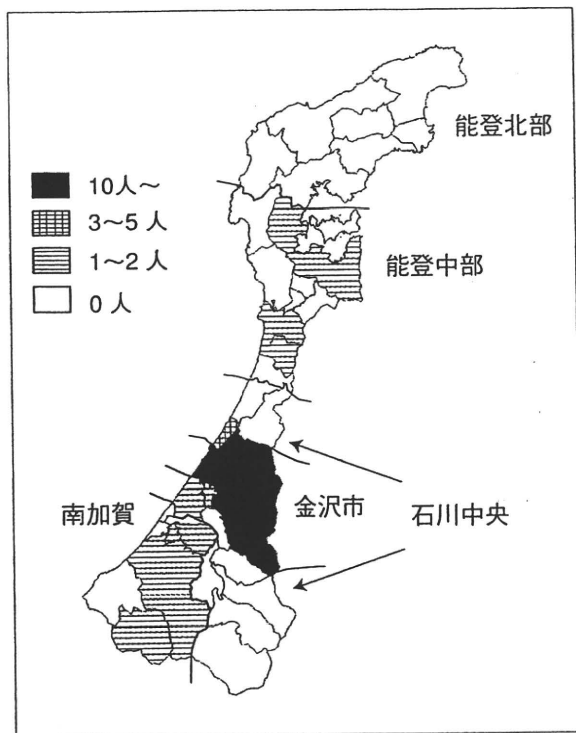


図1 石川縣市町村別肝臓専門医数 (市町村境界は平成14年当時)

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). このようにならぬ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

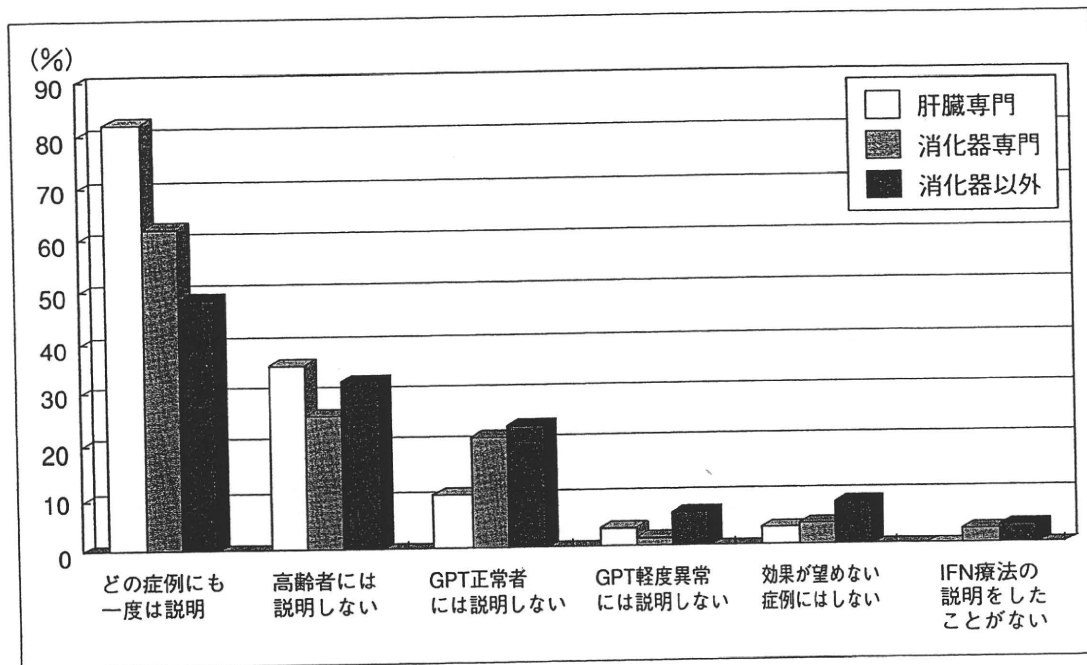


図2 アンケート結果：C型慢性肝炎症例に一度はIFN療法を説明するか？(複数回答可)

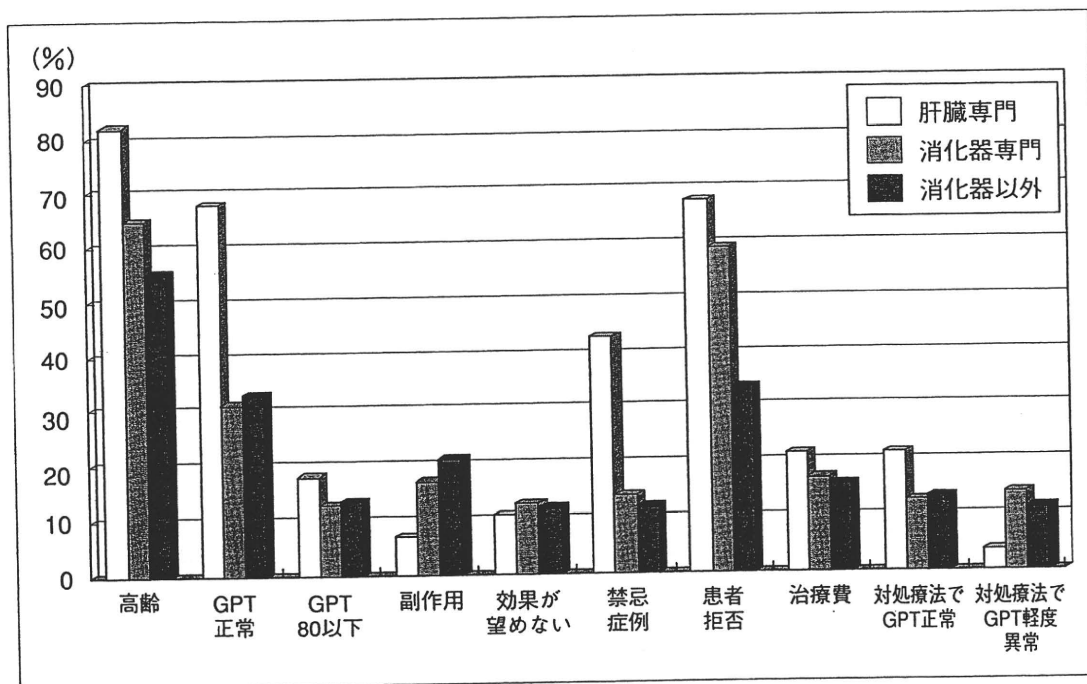


図3 アンケート結果：IFNを投与しない理由は？(複数回答可)

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る

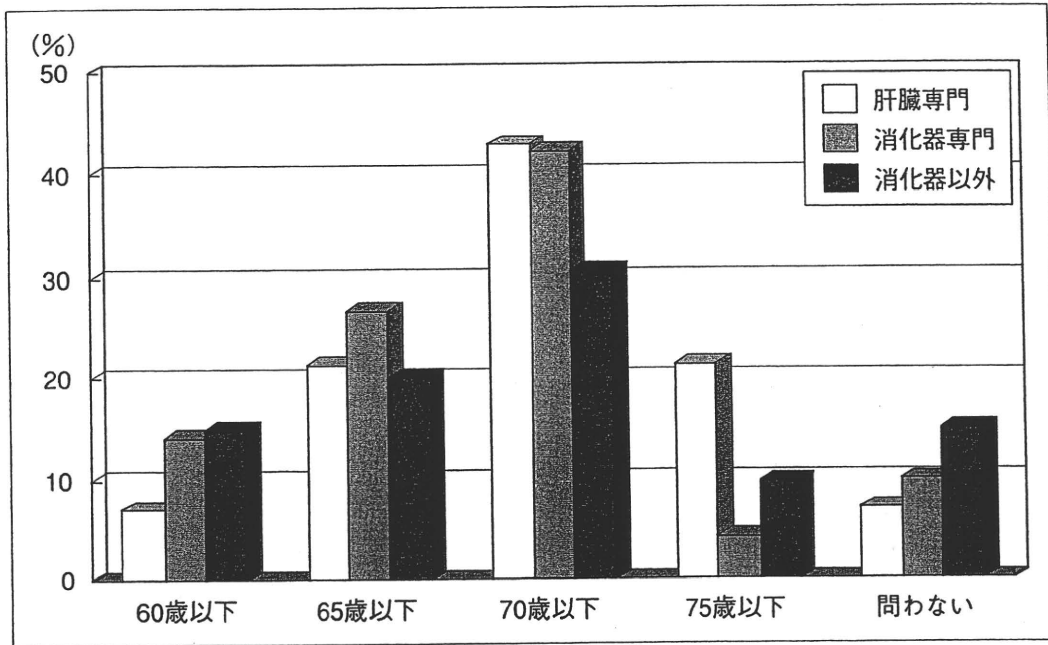


図4 アンケート結果：何歳までがIFN療法の適応と考えるか？

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。背景肝炎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

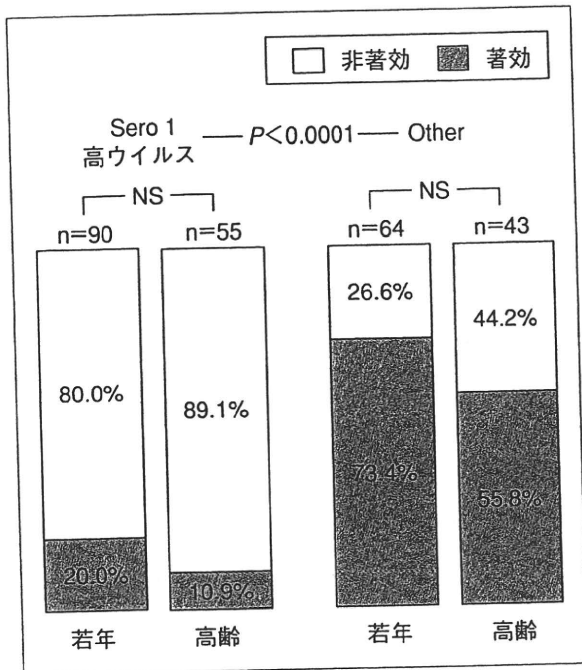


図5 若年者・高齢者のIFN療法の成績

<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 : 未満 = 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。

治療の成績をみてもと治療法全体では, 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)。

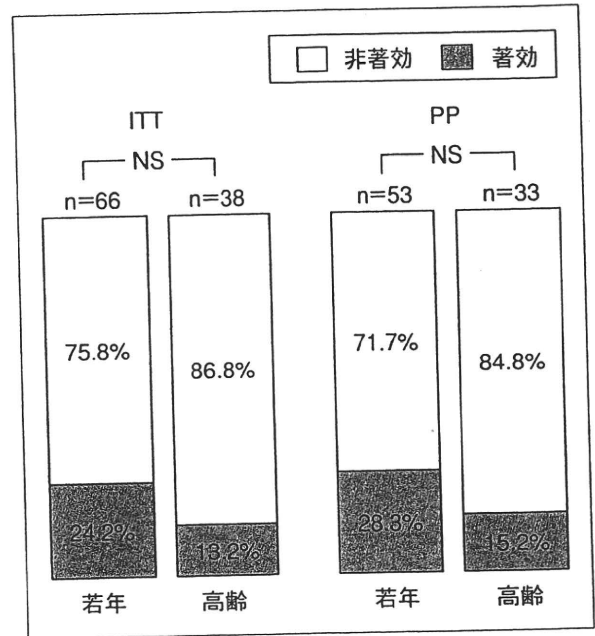


図6 若年者・高齢者のSerotype 1・高ウイルス量症例に対するIFN α 2b・リバビリン併用療法の成績
ITT : Intention to treat, PP : Per Protocol

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

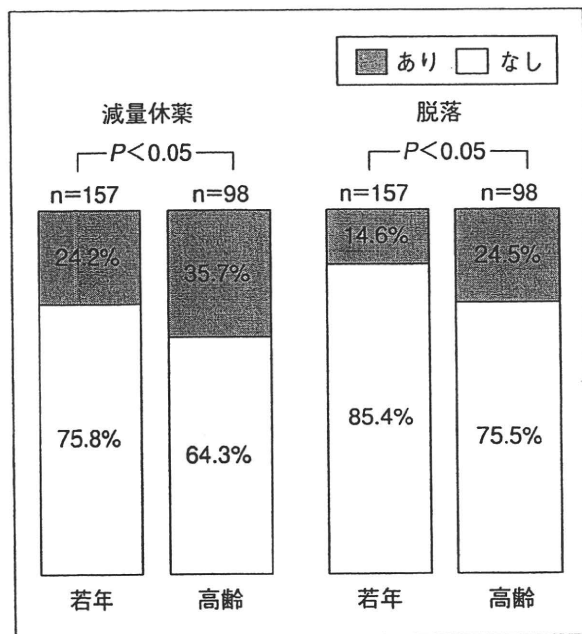


図7 若年者・高齢者のIFN療法での薬剤減量・中止率

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, IFNα2b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-IFNα2bリバビリン併用療法の工夫

Peg-IFNα2b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-IFNα2b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. 肝胆膵 2002; 45: 1033.