

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・あさと 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

項目	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%)	
項目外	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。

- 平成14年より5年間肺炎ウイルス検診が行われた。
- 石川県では精密検査医療機関の指定を行わなかった。
- 診断の手引き作成などにて正しい手順で診断が行われた。

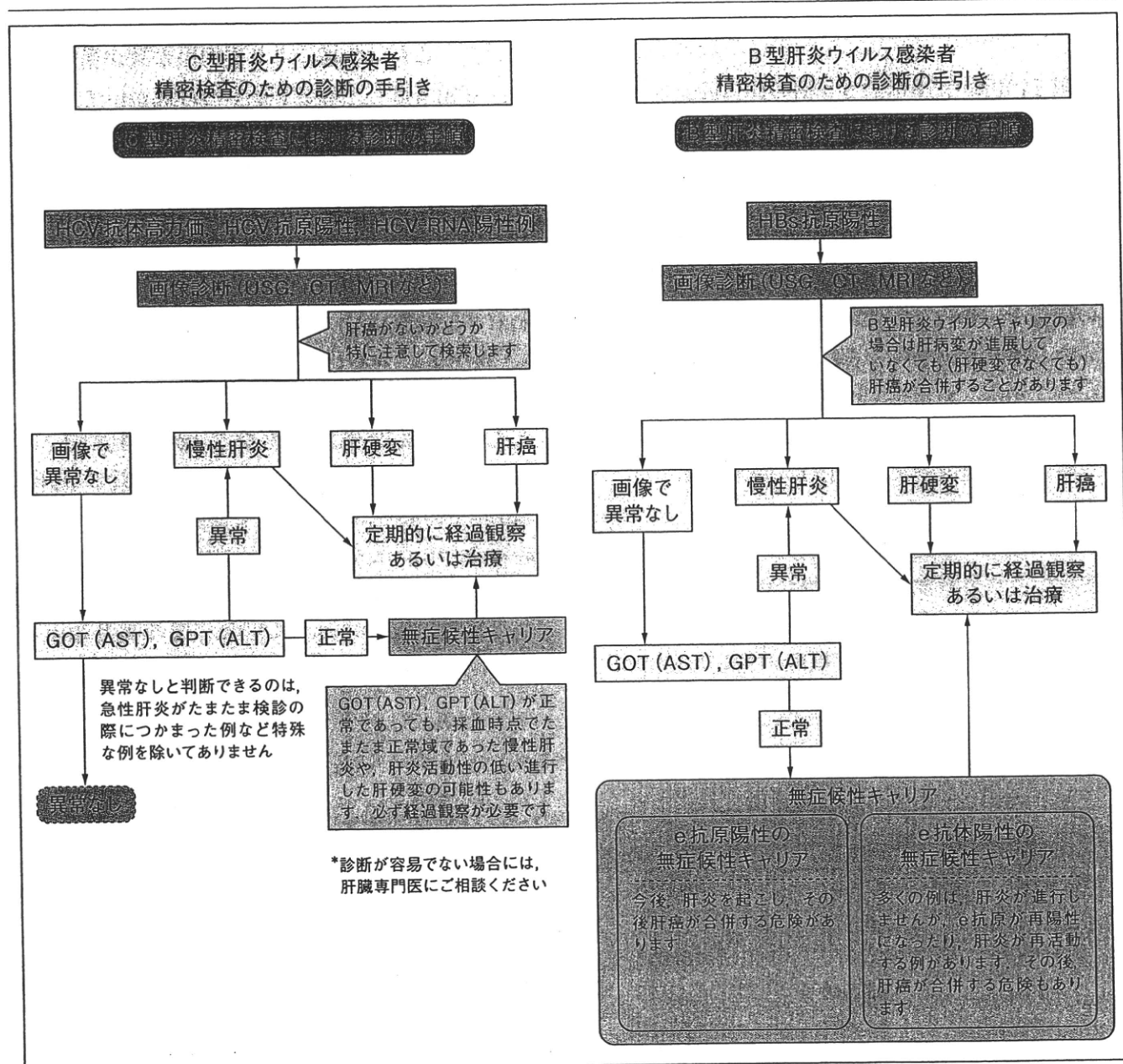


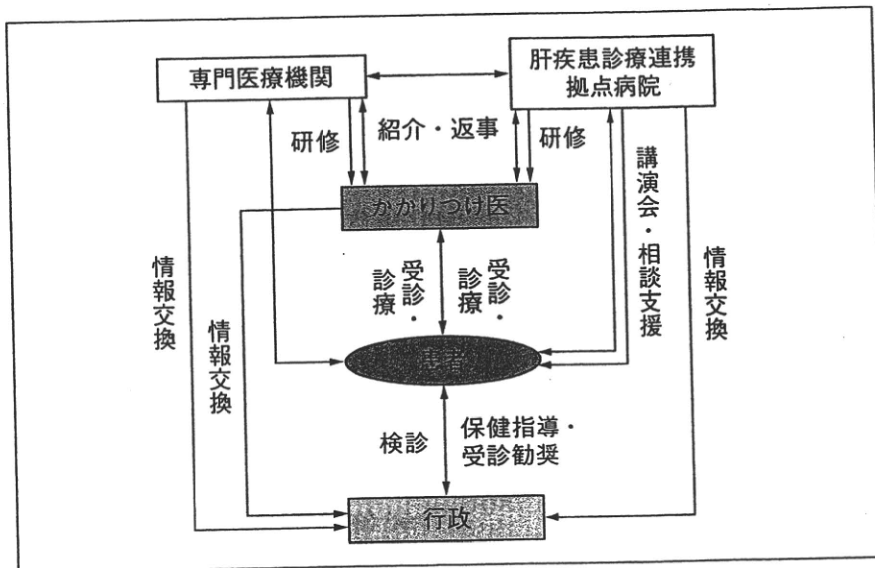
図1 石川県の肝炎ウイルス検診精密検査の手引き

た。さらに地域ごとに精密検査を行った医師が一例ごとの事例検討会で専門医より、画像診断を行うこと、不適切な診断に関しての指導を行った。翌年には画像診断を行わなかったのは221例中1例(0.5%)のみであり、「追跡調査の必要なし」も

1例(0.5%)であった。さらに画像診断の必要性が実地医療家に認知され、自然と画像診断機器を有していない医療機関から専門医療機関への紹介する割合が増加した。

- 画像診断依頼などにて専門医療機関へ紹介されるようになった。
- 平成 19 年に厚生労働省より肝疾患診療体制のガイドラインが示された。
- ガイドラインではかかりつけ医と専門医の連携の重要性が示された。

図2 都道府県における肝疾患診療ネットワーク



肝炎検診後の診療におけるガイドラインと

インターフェロン(IFN)療法●

肝炎検診後の問題点としてIFN療法施行率の低さが問題となった。平成19年1月に厚生労働省から肝炎ウイルス検診後の診療体制に関するガイドラインが出されており、内容は厚生労働省のホームページで確認できる(WWW.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/03.html)。ガイドラインで述べられた問題点として検診受診率のほかに、適切な医療が提供されているかがあげられている。その一つがC型肝炎に対するIFN療法導入率の低さであり、肝炎検診後のC型肝炎に対するIFN導入率は全国集計で平成14、15、16年で14%、13%、18%であり経口薬の38%、43%、34%と比較して大きな開きがある。石川県でも同様に平成14年、15年ではIFN導入率は3.8%、8.5%と低かったが、前述の事例検討会や、実地医療家に対する講演会、啓蒙活動により専門医療機関への紹介が増え、平成16年、17年には23.5%、35.3%まで

IFN導入率は増加している。ガイドラインではかかりつけ医(実地医療家)に求められる診療態度として症状に変化がある場合は適宜、症状が安定していても少なくとも1年に1回は専門医療機関に診察を依頼し、病態および治療方針の確認することが重要であるとしている。専門医療機関は最新の知識に基づいて治療方針を決定しなければならない。各地域で行政、肝疾患連携拠点病院、専門医療機関、実地医療家による診療ネットワークを構築するよう求められている(図2)。

肝炎治療に関する連携の重要性●

ウイルス性肝炎に対する抗ウイルス療法に関しては、より専門医と実地医療家の連携が必要である。抗ウイルス療法を必要とするすべての症例を最初から最後まで専門医のみで診療していくのは症例数の多さを考えると不可能であり、治療選択導入を専門医で行い、その後の投薬を実地医療家で行っていくのが実際と思われる。導入時例えばC型肝炎に対してはウイルスの型、量によりおお

- インターフェロン療法においても専門医のかかわりが重要である。
- 医療連携が地域の治療成績向上につながる可能性がある。

表2 専門医定期受診の有無による IFN 療法治療成績の検討

	専門医に定期受診 (n=196)	不定期受診 (n=106)	
著効率			
全体	129/196 (66%)	36/106 (34%)	p < 0.001
genotype 2/3	44/58 (76%)	12/20 (60%)	NS
genotype 1/4	62/101 (61%)	14/51 (27%)	p < 0.001
血小板 15 万未満	22/32 (69%)	5/20 (25%)	p < 0.01
治療中止率			
全体	14/196 (7%)	16/106 (15%)	p < 0.05
血小板 / 好中球低下	3/196 (2%)	3/106 (3%)	
貧血	2/196 (1%)	1/106 (1%)	
関節痛	2/196 (1%)	1/106 (1%)	
倦怠感	1/196 (0.5%)	4/106 (4%)	
うつ症状	6/196 (3%)	7/106 (7%)	

(文献1)より改変引用)

むね治療選択が決定されるが、年齢、合併症、過去の IFN 療法における反応など考慮すべき事項がある。B 型肝炎に対しても年齢、経過、ウイルス量、さらに肝線維化進展度までが治療選択に必要な項目であり肝生検まで見据える必要がある。治療経過においては C 型肝炎に対する IFN 療法では製剤、リバビリン併用の有無などにより減量・中止基準が異なっていること、さらに経験豊富な専門医と実地医療家では自覚症状的副作用に対する減量・中止を考慮する基準に差があるため、これが治療結果にまで影響する場合がある。ドイツよりの報告であるが¹⁾、大学病院で IFN・リバビリン併用療法を導入しその後実地医療家で治療を継続するうえで、少なくとも3ヵ月に1回専門医を定期受診した群(196名)としなかった群(106名)では治療効果に差があったこと(定期受診群著効率66%、不定期受診群34%)が報告されている(表2)。治療中止の理由では血球系副作用による中止率には両群に差は認めないが、倦怠

感、うつ症状など自覚的副作用による中止率で不定期受診群で多い傾向があった。おそらくこれら中止率やさらに薬剤減量に関しても実地医療家では率が高い、あるいは再増量などに関して差があると考えられ、最終的に著効率に影響するものと考えられる。

おわりに●

平成20年4月より IFN 療法への補助制度がはじまり、治療症例が増加することが見込まれている。わが国での患者数を考えると実地医療家と専門医の連携が今ほど必要とされる機会はなく、各地域での医療連携の構築・強化が望まれる。

文 献

- 1) Sagar, A. et al. : Therapy outcome in patients with chronic hepatitis C : role of therapy supervision by expert hepatologists. J Viral Hepatitis 14 : 633-638, 2007

ペグインターフェロン単独療法の適応と有用性

酒井 明人* 金子 周一
さかい あきと かね こ しゅういち

- ペグインターフェロンは週1回投与が可能となった製剤である。
- 従来型インターフェロンより自覚的副作用が軽減されている。
- セロタイプ2または低ウイルス量症例への治療効果は高い。
- 高齢者、進行した症例でも比較的投与可能な治療法である。

Key Words

ペグインターフェロン、難治例以外、高齢者、進行症例、肝発癌予防

ペグインターフェロン (Peg-IFN) はインターフェロン (IFN) とポリエチレングリコールを共有結合させることにより、IFN 活性を保ちながら血中消失半減期を長くさせて週1回投与を可能にした製剤である。従来型の IFN 療法では血中消失半減期は約8時間と短く、血中濃度の増減により発熱、悪寒などの副作用をきたしやすかったが¹⁾、Peg-IFN では軽減され、忍容性が向上している。また週1回投与のため患者のコンプライアンスもよいとされている。Peg-IFN α -2a の Cmax は 76~96 時間、1 回投与による治療域血中濃度の持続時間は 168 時間とされている²⁾。現在本邦では Peg-IFN α -2a : ペガシス[®]が単独療法として使用可能であり、投与直前の血算値の確認が必要である。

□ ペグインターフェロンの国内臨床試験成績

国内での第Ⅱ相臨床試験では IFN 治療歴のない 241 例の C 型慢性肝炎に対して IFN α -2a (9MU を週 6 回投与 2 週間、以後週 3 回投与 22 週間、計 24 週間)、Peg-IFN α -2a 90 μ g を週 1 回投与 48 週間、Peg-IFN α -2a 180 μ g を週 1 回投与 48 週間の 3 群間の無作為比較で行われた³⁾。全症例での著効率は IFN α -2a 20%、Peg-IFN α -2a 90 μ g 27%、Peg-IFN α -2a 180 μ g 36% であり、Peg-IFN α -2a 180 μ g 群は IFN α -2a 群に対して有意に治療効果が高かった。IFN α -2a 群、Peg-IFN α -2a 90 μ g 群、Peg-

IFN α -2a 180 μ g 群でウイルス量別にみるとアンプリコアモニター法・100 KIU/ml 未満ではそれぞれ 75%、69%、67%、100 KIU/ml 以上では 13%、16%、29% であった。genotype ごとにみると genotype 1b に対して 10%、18%、19%、genotype 2a または 2b に対しては 42%、50%、71% であった。特に難治例である genotype 1b、100 KIU/ml 以上では Peg-IFN α -2a 180 群で 16% であり IFN α -2a 群の 6% に比較して高い著効率を示したが、一方 500 KIU/ml 以上の症例では著効は 0 例であった。このように genotype 1b、高ウイルス量でもとくにウイルス量の多い症例では Peg-IFN α -2a 単独では困難であったが、第Ⅲ相試験では genotype 1b 500~850 KIU/ml で 22%、850 KIU/ml 以上でも 16% の著効が得られており、ウイルス量の増加とともに著効率が低下するものの従来型 IFN よりは期待できることが明らかとなった。

□ 当科関連施設での Peg-IFN α -2a

単独療法治療成績・難治以外の症例

当科および関連施設で Peg-IFN α -2a 単独療法を行った 54 例の使用成績を示す。前述のごとく週1回投与とコンプライアンスがよく、高齢者や肝疾患進行症例でも使用しやすいことが考えられたため、対象の平均年齢は 57.7 歳、うち 60 歳以上が 25 例 (46.3%) であった。Peg-IFN α -2a 単独療法を選択した理由としてはセロタイプ 2 また

*金沢大学医学部附属病院 消化器内科

表1 Peg-IFN α -2a 単独療法の治療効果

ウイルス量		セロタイプ	
		1	2
100 KIU/ml 以上	ITT	1/17 (5.9%)	10/13 (76.9%)
	PP	1/11 (9.1%)	9/11 (81.8%)
100 KIU/ml 未満	ITT	6/8 (75.0%)	8/10 (80.0%)
	PP	4/4 (100.0%)	4/4 (100.0%)

ITT : Intention to treat, PP : Per Protocol

は低ウイルス量が 30 例 (55.6%), セロタイプ 1・高ウイルス量だが高齢またはリバビリン併用困難症例が 7 例 (13.0%), ペグインターフェロン+リバビリン併用療法認可前の IFN α -2b+リバビリン併用療法 24 週間投与後の延長例が 3 例 (5.6%), 発癌予防・ALT 低下を第一に期待した症例が 14 例 (25.9%, うち肝癌根治治療後 7 例)であった。

発癌予防・ALT 低下を期待して投与した症例を含めたセロタイプ 2 または低ウイルス量症例の成績では, 投与全 31 症例で著効は 24 例 (77.4%) であった (表 1)。セロタイプ, ウイルス量別でみると, セロタイプ 2, 100 KIU/ml 未満では 10 例中著効 8 例 (80%), そのうち著効にならなかった 2 例は 4 週間にて脱落となった症例であった。100 KIU/ml 以上では 13 例中 10 例 (76.9%), そのうち 1 例は 2 週間での脱落, 2 例が再燃であった。セロタイプ 1, 100 KIU/ml 未満では 8 例中 6 例 (75.0%) で 1 例が 2 週間, もう 1 例が 28 週投与での脱落例であった。よって

治療が完遂できた症例では 19 例中 17 例 (89.5%) と高い著効率であった。

また Peg-IFN α -2a 単独療法であっても早期にウイルス消失が得られた症例では 48 週間投与を短縮できる可能性が言われており, 途中脱落症例でも著効が得られることがある。表 2 にセロタイプ 2 または低ウイルス量で途中脱落した 9 症例の詳細を示すが, 12 週までに脱落した 7 症例においても 3 例で著効が得られている。高齢, 肝病態の進行した症例では慎重な検討が必要だが, IFN 療法の効果が高いと考えられる症例には Peg-IFN α -2a 単独療法は検討すべき治療と考えられる。

□ 難治例, リバビリン併用療法困難例に対する Peg-IFN α -2a 単独療法

一方, 高齢またはリバビリン併用困難症例, 発癌予防・ALT 低下を期待して投与した症例を含めたセロタイプ 1・高ウイルス量症例全体では Peg-IFN α -2a 単独療法では著効率はやはり低く治療完遂例でも 11 例中 1 例 (9.1%) であった。これは対象症例が高齢や肝癌治療後で進行した症例など条件が厳しい症例が多く含まれていることも一因とは考えられる。高齢またはリバビリン併用困難症例 7 例では無効であった 2 例を除くと例では著効にならなくても ALT 低下が得られ, 投与前より AFP 値の低下も得られている。高齢の症例であっても IFN 療法を行ったほうが非治療例より肝発癌が抑制されたこと⁴⁾, IFN 療法は

表2 セロタイプ 2 または低ウイルス量・Peg-IFN α -2a 単独療法途中中止例の成績

年齢	性	線維化	セロタイプ	ウイルス量 (KIU/ml)	中止週	理由	効果
64 歳	女	F2	sero1	5	2 週	肝障害	非著効
43 歳	女	F1	sero2	37	2 週	皮疹	著効
64 歳	男	F4	sero2	99	2 週	嘔気	非著効
60 歳	男	F3	sero2	850	2 週	下痢	非著効
51 歳	女	F2	sero2	76	3 週	光線過敏	著効
63 歳	男	F2	sero2	23	4 週	肝障害	非著効
58 歳	男	F1	sero1	3.6	12 週	好中球減少	著効
55 歳	男	nd	sero1	6.4	28 週	うつ	非著効
60 歳	男	F4	sero2	589	36 週	腎障害	著効

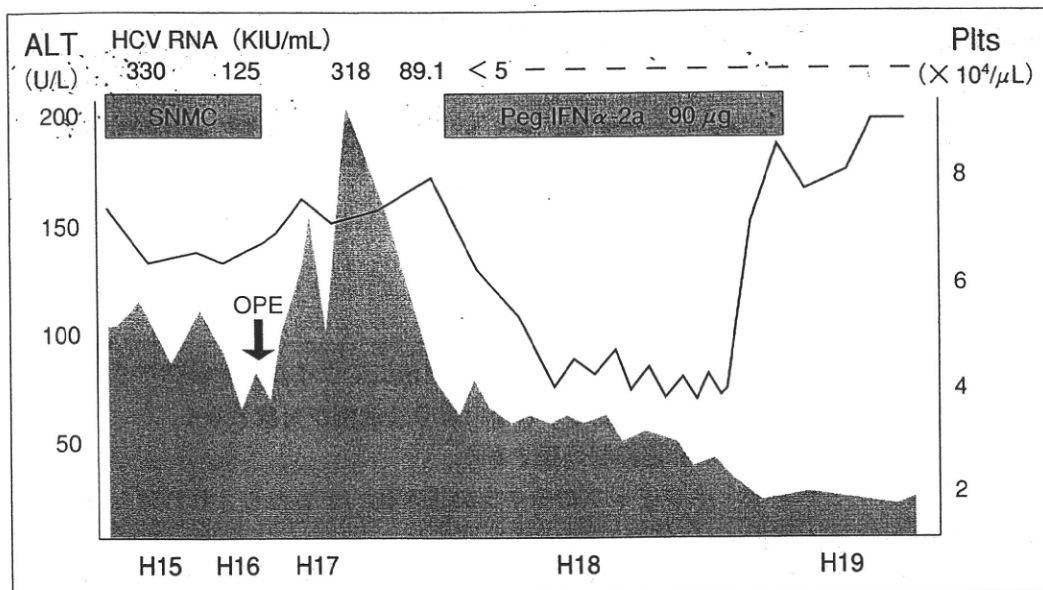


図1 肝癌手術後にIFN療法を行った高齢C型慢性肝炎の1例

(68歳, 男性 F3-4A2 セロタイプ1)

より肝硬変症例でも著効が得られなくても肝発癌の低下が得られることなどが報告されており⁵⁾, セロタイプ1, 高ウイルス量症例でPeg-IFN+リバビリン併用療法の使用が難しい症例でもPeg-IFNα-2a単独療法は検討に値すると思われる。

肝癌治療後の7例でみるとセロタイプ1・100 KIU/ml未満の2例, セロタイプ2の2例の計4例で著効が得られている。図1に肝癌治療後の1症例を示す(患者許諾済み)。当初IFN投与が前医で考慮されたがその時点では測定したウイルス量が100 KIU/ml以上であったこともあり, 著効率は高くないとのことでグリチルリチン製剤で経過が見られた。その後4cm大単発の肝癌を認め, 当院紹介され根治手術がなされた。術後当科で経過観察を行い術後半年よりPeg-IFNα-2a単独療法を行った。血小板数が少なく90 μg投与であったが投与直前のウイルス量が低値となっており48週間投与にて著効となり, 以後肝癌再発も認められない。高齢, 肝癌術後であってもPeg-IFNα-2a単独療法は忍容性は十分であり, 治療を検討すべき対象である。

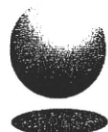
おわりに

低ウイルス量症例での治療成績は十分と考えられる。高ウイルス症例には第一選択はリバビリン

併用療法であると考えられるが, 本邦のC型慢性肝炎症例は高齢化しており, 合併症の多い症例でのリバビリン併用療法は慎重に検討されなければならない。うつ, 間質性肺炎など重篤な副作用の頻度は従来型IFNと同等であると考えられるが, 自覚的副作用は明らかに従来型より軽く, セロタイプ2・高ウイルス量症例でリバビリン併用困難症例では著効を目指し, セロタイプ1・高ウイルス量症例では発癌予防などを考慮した使用に有効であると考えられる。

文 献

- 1) Wills RJ : Clinical pharmacokinetics of interferons. Clin Pharmacokinet 19 : 390-399, 1990
- 2) Perry CM, Jarvis B : Peginterferon-alpha-2a (40 kDa) : a review of its use in the management of chronic hepatitis C. Drugs 61 : 2263-2288, 2001
- 3) 堺 隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, 他 : Ro25-8310 (ペグインターフェロンアルファ-2a) のC型慢性肝炎に対する第II相臨床試験. 医学と薬学 50 : 655-672, 2003
- 4) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al : Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet 346 : 1051-1055, 1995
- 5) 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



特集◇HCV 検査と治療の最前線

HCV の最新療法 — DFPP 療法を中心に —

酒井 明人・金子 周一 金沢大学附属病院消化器内科

Key words : DFPP 療法, 早期ウイルス低下, IFN 再治療

はじめに

近年, 肝臓死亡は年3万人を越え, 癌死亡の男性第4位, 女性第5位を占めている。また肝疾患死亡も1万5千人近くであり, 毎年約5万人近くが慢性肝疾患を背景として死亡しているが, このうちC型肝炎ウイルスが原因と考えられるのが約70%, 3万~3万5千人ほどと推定される。C型肝炎は第二の国民病といわれ, 国は薬害肝炎訴訟での敗訴などを受け, 多方面で肝炎に対する対策を執っている。

C型慢性肝炎の原因治療としてインターフェロン(IFN)療法が開始されて20年近くになる。ここ数年の治療の進歩は目覚ましく, 本特集の他稿に述べられているペグ(PEG)IFN, リバビリン併用療法により1型高ウイルス量症例でも約半数にウイルス学的著効が得られるし, 新規薬剤としてHCVプロテアーゼ, ポリメラーゼを標的とした抗ウイルス剤の開発も進んでいる。今後C型慢性肝炎の治療成績の大幅な向上にはこれら新規薬剤に期待するところが大きい。一方, 新規薬剤には副作用の問題もあり高齢者が特に多い本邦のC型慢性肝炎の現状を考えると, 新規薬剤を使用できるか, あるいは認可まで待てるかといった問題がある。

二重濾過血漿交換療法(double filtration

表1 二重濾過血漿交換療法(DFPP)の保険適応疾患

多発性骨髄腫
マクログロブリン血症
重症筋無力症
悪性関節リウマチ
全身性エリテマトーデス
血栓性血小板減少性紫斑病
重度血液型不適合妊娠
術後肝不全
急性肝不全
多発性硬化症
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
ギラン・バレー症候群
天疱瘡
類天疱瘡
巣状糸球体硬化症
溶血性尿毒症症候群
家族性高コレステロール血症
閉塞性動脈硬化症
中毒性表皮壊死症
スティーブンス・ジョンソン症候群
血友病(インヒビターを有する)
同種腎移植(ABO不適合または抗リンパ球抗体陽性)
C型慢性肝炎(1型高ウイルス量)

plasmapheresis: DFPP) は従来より, 主に疾患関連の免疫グロブリンをはじめとする蛋白を除去することによりその疾患を治療する手段として用いられてきた(表1)。2008年4月より

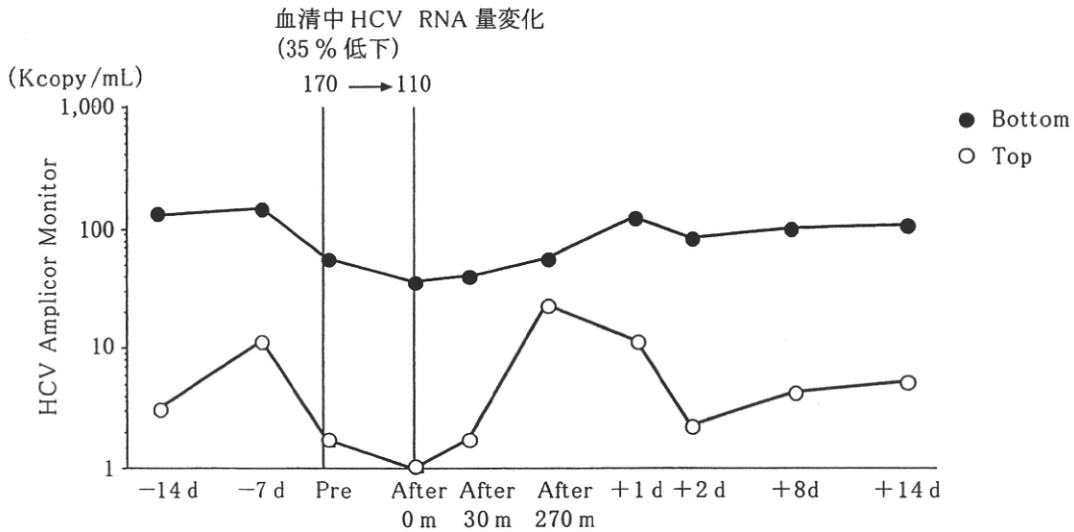


図 1 免疫吸着療法による HCV 感染チンパンジーの HCV RNA 量変化

DFPP は C 型慢性肝炎に対しても保険適応となった。今まで新規あるいは従来薬剤の併用といったかたちで C 型慢性肝炎に対する IFN 療法効果の向上を目指していた中で、発想の違った方向で IFN 療法の効果を上げることが期待される DFPP 療法を本稿では解説する。

I. 発想の経緯

1 型高ウイルス量症例では IFN 療法のウイルス学的著効 (sustained virus response : SVR) 率が低く、併用療法、投与期間などさまざまな工夫がなされてきた。高ウイルス量状態が自然経過ではあまり変化することはなく¹⁾、この高ウイルス状態を何らかの方法で是正できないかと考えた。また C 型慢性肝炎患者血清中の HCV 粒子はその浮遊密度により低比重分画 (top) および IgG と免疫複合体を形成する高比重分画 (bottom) の 2 つの分画が存在していると考えられ、感染価や病態との関連が報告されてきた²⁾³⁾。

われわれはこの浮遊密度で分けられる分画と IFN 療法の効果に着目し、同じウイルス量であっても bottom が多い症例では top が多い症例に比べ IFN 療法の有効性が低いことを報告している⁴⁾。この結果からわれわれは bottom の HCV 粒子を減らすことができれば、IFN 療

法の効きやすい状態にできないかと考えた。基礎実験の結果、免疫複合体を特異的に吸着する吸着体にて bottom の HCV を吸着できることを確認し、実際の生体に応用することを考えて HCV 感染モデルであるチンパンジーに体外循環併用免疫吸着療法を行った⁵⁾。免疫吸着療法を行う前後で血清中の HCV RNA は 170 Kcopy/mL から 110 Kcopy/mL と 35% の減少がみられたが、その後 270 分後には前値に回復し、翌日にはさらに上昇していた。この HCV RNA の推移を top, bottom について検討すると免疫吸着後まず top の HCV RNA 量が 270 分後に急速に増え、Top : Bottom 比は前値より 10 倍上昇していた。Bottom の HCV RNA 量は翌日をピークに増加し、その後定常状態になっていた (図 1)。

このように免疫吸着による選択的 HCV 粒子除去にて HCV RNA 量の減少および HCV 粒子の比重分画比を変化させることがある程度可能であることがわかったが、IFN 療法の効果を上げるにはさらに高率の良い HCV 粒子の除去が必要であると考えられた。

II. DFPP 開発試験の成績

腎不全合併 C 型慢性肝炎症例では透析療法前後で HCV RNA 量が減少するという報告が

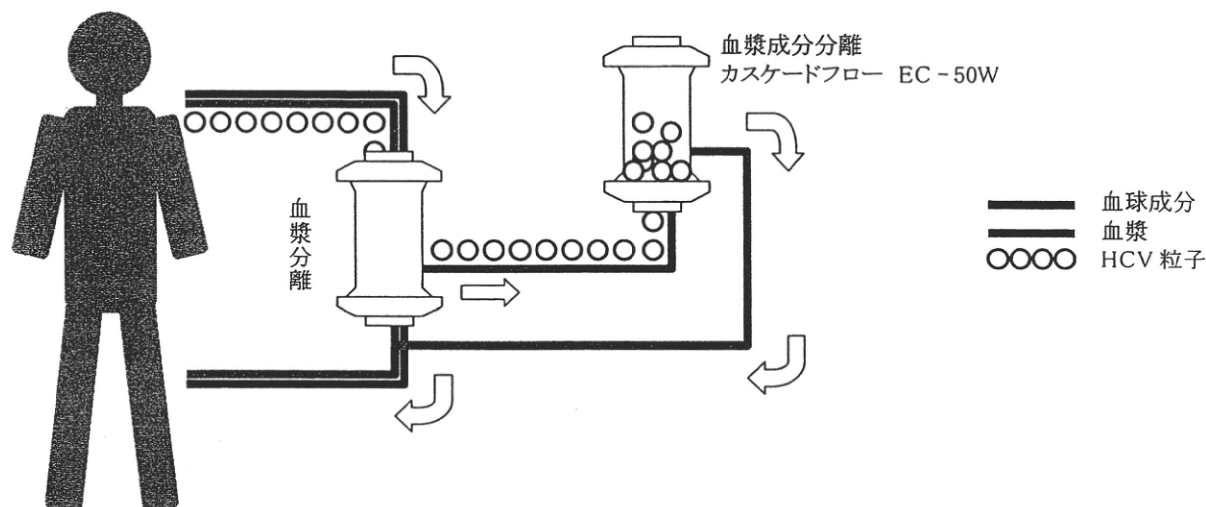


図 2 DFPP フロー図

以前からあった⁶⁾が、使用する透析膜の種類に依存する可能性もあり、効率も良くはなかった⁷⁾。クリオグロブリン血症合併 C 型慢性肝炎 2 症例に血漿交換を行った報告では血漿交換前後で最大 93.3% の HCV RNA の低下が得られている⁸⁾。この報告でも血漿交換後 4~6 時間で HCV RNA 量は再上昇している。理論的には全血漿交換が一番 HCV 粒子除去の効率が良いそうであるが、大量の血漿が必要であること、繰り返し続けて行うことが困難であることなどの問題がある。そこで特定の大きさの物質を除去することが可能で、基本的に血液製剤を必要としない DFPP 療法に着目した。HCV 粒子はおよそ直径 55~65 nm とされているので⁹⁾、この大きさの物質を選択的に除去することができれば HCV 粒子を効率よく除去することが可能と考えられる。すでに DFPP 療法に使用されている旭化成クラレメディカル(株)製のカスケードフロー EC-50W は最大膜孔が 30 nm であり理論的には HCV 粒子が通過できないと考えられ、さらに体外循環機器として安全性が確立されている。

1. DFPP 併用 IFN/ribavirin 併用療法：予備試験

腎臓内科の協力のもと、9 例の genotype 1b、高ウイルス症例 C 型慢性肝炎症例に DFPP 併用 IFN α 2b/ribavirin 併用療法 (24 週) を行っ

た¹⁰⁾。DFPP 療法は大腿静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入し、血球成分と血漿の分離をプラズマフロー OP (旭化成クラレメディカル(株)製)で行い、分離された血漿をカスケードフロー EC-50W にて処理し、処理後血漿を血球成分とともに返血した (図 2)。50 mL/kg を血漿処理目標とするとおよそ 80 mL/分の血流量で約 3 時間を要した。1 本目の IFN は DFPP 終了 1 時間以内、ribavirin は DFPP 終了後ただちに投与した。DFPP は 1 日 1 回計 5 日間を目標にしたが、フィブリノーゲン値が 100 mg/dL 以下となった時には安全性を考え DFPP 療法は行わなかった。IFN α 2b は 2 週間連日投与後週 3 回 22 週間投与を行った。

まず実際にカスケードフロー EC-50W で HCV 粒子が効率良く取れているかをみると、カスケードフロー EC-50W 流出口では HCV RNA 量がアンプリコアオリジナル法 (限界: 0.5 KIU/mL) で全例感度以下であり、HCV 粒子は非常に効率良く血漿から除去できることが確認された。治療開始 2 週間後の HCV RNA 低下量は $2.45 \pm 1.12 \text{ Log IU/mL}$ 、2 週間後に 2 Log 以上の低下達成率は 9 例中 6 例 (66.7%) であり、同時期に当科で通常の IFN α 2b/ribavirin 併用療法を行った 11 例の低下量 $1.57 \pm 0.95 \text{ Log IU/mL}$ ($p=0.073$)、2 Log 以上の低下達成率 4 例 (36.4% : $p=0.178$) と比べると

より初期のHCV RNA量低下が得られる傾向にあった。SVRはDFPP併用で2例(全症例中22.2%, 治療完遂例中33.3%), コントロールで2例(全症例中18.2%, 治療完遂例中20.0%)であった。体外循環, DFPP療法中の重篤な有害事象は認めなかった。

2. DFPP療法全国試験の成績

SVR率には差を認めなかったもののDFPP療法+IFN α 2b/ribavirin 併用療法にてより早期のHCV RNA量の低下が得られることが確認され, 現在の主流であるPEG-IFN α 2b/ribavirin 併用療法にDFPP療法を加えてその治療効果を全国15施設で検討した¹¹⁾。

ここでは1型高ウイルス量C型慢性肝炎にDFPP療法+PEG-IFN α 2b/ribavirin 併用療法を行った群(n=30:DFPP群)と通常のPEG-IFN α 2b/ribavirin 併用療法を行った群(n=74:コントロール群)の成績を示す。DFPP群は5回を上限として前述のごとく行い, PEG-IFNの初回投与はDFPP終了1時間以内に行った。まず2週間後のHCV RNA減少量はDFPP群では1.48 Log, コントロール群1.35 Log, 4週間後ではそれぞれ2.43 Log, 2.09 Logであり, DFPP群がコントロール群より低下しているが有意差はなかった。

より詳細に背景を検討するためにIFN初回治療例と再治療で分けると, DFPP群では初回8例, 再治療22例, コントロール群でそれぞれ45例, 29例であった。特に再治療例でみると2週間後のHCV RNA減少量はDFPP群で1.58 Log, コントロール群1.17 Log, 4週間後ではそれぞれ2.47 Log, 1.52 Logであり, 4週間後のHCV RNA減少量はDFPP群がコントロール群より有意に低下していた(p=0.010)。またそのうち前治療で無効(前回IFN治療期間中にHCV RNA陰性化得られず)例でも統計的差はないものの, 2週間後DFPP群で1.20 Log, コントロール群0.77 Log, 4週間後でそれぞれ2.13 Log, 1.46 LogとDFPP群で高いウイルス量低下が得られていた。治療完遂例のSVR率はDFPP群24例中17例(70.8%), コ

ントロール群58例中29例(50.0%)と有意差はないものの(p=0.094), DFPP群で高いSVR率が得られた。特に再治療症例でみると再燃例ではDFPP群11例中9例(81.8%), コントロール群15例中9例(60.0%), 無効例でもDFPP群7例中5例(71.4%), コントロール群7例中2例(28.6%)とコントロール群よりDFPP群が前回治療時の反応を問わず高いSVR率が得られた。

III. DFPP療法の市販後調査成績

2008年春にDFPP療法が保険収載後約1,000症例のC型慢性肝炎にDFPP療法が行われている。安全性・有効性を評価するために市販後調査が行われ, 2009年5月までに133例の情報が集積されている。これによると男女比はほぼ1:1で平均年齢56.6歳に行われている。まず安全性であるが, 副作用は62件, 37例(27.8%)に発生したがいずれも重篤なものはなかった。件数の多いものでは嘔吐7件, 嘔気7件, 発熱7件であり次いでDFPP療法特有のものと思われる皮下出血6件, 血圧低下6件, フィブリノーゲン低下3件であった。またブラッドアクセス部感染, 穿刺部血腫も各1件ずつ報告されている。有効性についてはいまだSVR率を評価するには至らないが4週, 12週後のHCV RNAについては検討されている。前治療歴の明らかな76症例でみると治療開始4週間後のHCV RNA減少量は未治療例(n=20) 3.0 ± 1.6 Log, 前治療無効例(n=33) 2.3 ± 2.1 Log, 再燃例(n=23) 2.9 ± 1.5 Logと治療歴にかかわらず4週間で2 Log以上のウイルス量低下が得られていた。

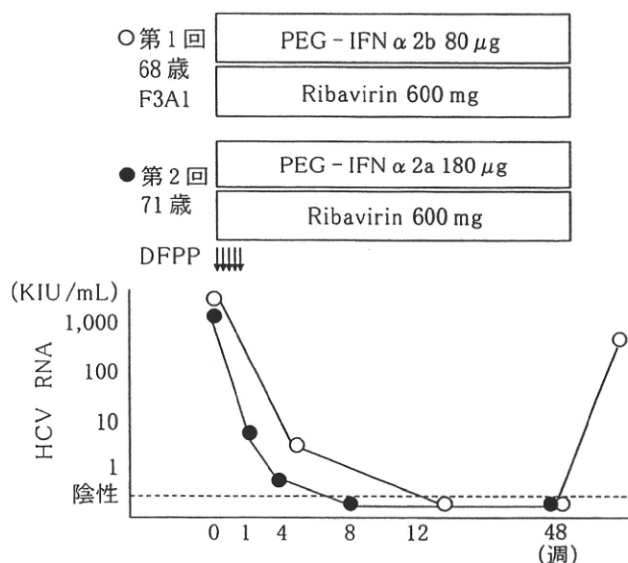
DFPP開発時と市販後調査の有効性の大きな違いは開発時症例の無効・再燃例の多くは前治療IFN単独療法に対する評価であったが, 現在の無効・再燃例の多くはPEG-IFN/ribavirin 併用療法施行症例である。そこで今回の市販後調査症例で前治療をPEG-IFN/ribavirin 併用療法に限ってみると, 再燃例では4週間(n=15) 2.8 ± 1.2 Logの低下が得られていたが, 無

表 2 前治療 PEG-IFN/ribavirin 療法例における DFPP 併用再治療の効果

		前治療無効	前治療再燃
DFPP 療法 4 週後 平均 HCV RNA 減少量 (Log IU/mL)		-1.4 ± 1.6 (n=19)	-2.8 ± 1.2 (n=15)
4 週後	>2 Log 減少	6/19 (31.6%)	10/15 (66.7%)
	うち 1.2 Log 未満	1/19 (5.3%)	1/15 (6.7%)
12 週後	>2 Log 減少	8/17 (47.1%)	10/11 (90.9%)
	うち 1.2 Log 未満	1/17 (5.9%)	5/11 (45.5%)

効例では (n=19) 1.4 ± 1.6 Log と 2 Log 低下は得られていない (表 2)。また 12 週間後では再燃例では 90.9% で 2 Log 低下, 45.5% で TaqMan 1.2 Log 未満が得られているが, 無効例では 2 Log 低下 47.1%, TaqMan 1.2 Log 未満 5.9% であった。十分な PEG-IFN/ribavirin 併用療法が行われたうえで無効であった症例には DFPP 療法を併用しても効果は限定されている可能性があり, さらなる工夫が必要と考えられる。しかしながら PEG-IFN/ribavirin 併用療法再燃例に対しては DFPP 療法を併用することで早くウイルス陰性化が得られ, SVR に結びつく可能性があると考えられる。

ここで PEG-IFN/ribavirin 併用療法再燃例に対して DFPP 併用にて PEG-IFN/ribavirin 療法を行った症例を示す (図 3)。第 1 回治療時は 68 歳で, 肝生検では F3A1 であった。合併症として心疾患がある。PEG-IFN $\alpha 2b$ /ribavirin 療法を開始し, アンプリコアハイレンジ法にて投与開始前 3,750 KIU/mL から 5 週後には 2.7 KIU/mL と 2 Log 低下は得られていた。8 週, 12 週後にはハイレンジ法 <5 KIU/mL しか確かめられていないが, 14 週後アンプリコア定性法陰性が確認されている。48 週で投与終了し, 投与期間中 PEG-IFN, ribavirin とともにほとんど減量していないが再燃が確認された。DFPP が保険収載となった後, 希望にて再治療を行っている。第 2 回治療時は 71 歳である。PEG-IFN $\alpha 2a$ /ribavirin 開始時より DFPP を併用, 計 5 回を特に問題なく行えた。DFPP 終了時 (1 週後) には 1,059 KIU/mL か

図 3 PEG-IFN α /ribavirin 併用療法再燃に DFPP 併用にて再治療例の経過

ら 8.7 KIU/mL, 4 週後には TaqMan 法 1.5 Log IU/mL (およそ 0.1 KIU/mL) まで低下している。8 週後には TaqMan 法で陰性が確認され前回同様 48 週にて投与終了とした。まだ最終治療効果を確認されていないので DFPP 併用にて SVR となるかは不明だが, 同じ PEG-IFN α /ribavirin 併用療法下で早期のウイルス量低下が得られている。

おわりに

C 型慢性肝炎に対する保険認可された新たな治療として DFPP 療法を解説した。特に再治療例に早期のウイルス量の低下, 優れた SVR が示されているがいまだ症例数が少なく, また

IFN が効きやすくなる原理も明らかにされていない点が多い。開発段階では DFPP 療法は IFN 投与開始時に施行されたが, IFN 投与中にウイルス陰性化が得られない症例に途中で追加すると効果が得られるかなどさまざまな使用方法も考えられる。さらに肝移植症例の HCV 再感染を防ぐ可能性, 移植後 fibrosing cholestatic hepatitis に対する劇的な効果の興味深い報告¹²⁾もあり, 現在の主流である PEG-IFN α /ribavirin 併用療法にて SVR が得られなかった症例に DFPP 併用による再治療で SVR が得られるかは今後症例の集積が必要である。

文 献

- 1) Arase Y, Ikeda K, Chayama K et al : Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* **35** : 221-225, 2000.
- 2) Thomssen R, Bonk S, Thiele A : Density heterogeneities of hepatitis C virus in human sera due to the binding of beta-lipoproteins and immunoglobulins. *Med Microbiol Immunol* **182** : 329-334, 1993.
- 3) Hijikata M, Shimizu YK, Kato H et al : Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus : evidence for circulating immune complexes. *J Virol* **67** : 1953-1958, 1993.
- 4) Sakai A, Kaneko S, Matsushita E et al : Floating density of hepatitis C virus particles and response to interferon therapy. *J Med Virol* **55** : 12-17, 1998.
- 5) 酒井明人, 金子周一, 小林健一 : HCV 感染テンバングーでの HCV 免疫吸着療法. *日本臨牀* **59** (7) : 1374-1378, 2001.
- 6) Okuda K, Hayashi H, Yokozeki K et al : Destruction of hepatitis C virus particles by haemodialysis. *Lancet* **347** : 909-910, 1996.
- 7) Mizuno M, Higuchi T, Yanai M et al : Dialysis-membrane-dependent reduction and adsorption of circulating hepatitis C virus during hemodialysis. *Nephron* **91** : 235-242, 2002.
- 8) Manzin A, Candela M, Solforosi L et al : Dynamics of hepatitis C viremia after plasma exchange. *J Hepatol* **31** : 389-393, 1999.
- 9) Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K et al : Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* **75** : 1755-1760, 1994.
- 10) Yamashita T, Arai K, Sakai A et al : Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C : A preliminary study. *Hepatol Res* **36** : 167-175, 2006.
- 11) Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S et al : Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatol Res* **37** : 701-710, 2007.
- 12) Taniguchi M, Furukawa H, Shimamura T et al : Impact of double-filtration plasmapheresis in combination with interferon and ribavirin in living donor liver transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation* **81** : 1747-1749, 2006.

*

*

*

《発生抑止》 石川県の肝癌撲滅戦略 ——モデルケースとして

酒井明人 金子周一*

要 旨

- 肝炎ウイルス検診受診率、要精検者受診率は、性・年齢のほかに、地域でも差があった。
- 保健師・行政による要精検者のフォローアップおよび未受診者への受診勧奨は有効であり、適切な医療に結びついていた。
- 地域で多くの症例はかかりつけ医が存在するため、かかりつけ医への肝炎診療に対する考え方、最新情報の普及により、かかりつけ医のボトムアップを行い、最適な医療につなげることが重要である。
- 専門医受診は最適な医療に直接結びつきやすく、厚生労働省ガイドラインに準じた専門医受診を勧奨する施策が必要である。

はじめに●

本特集の他稿に述べられているように、肝癌および最大の発生母地であるウイルス性肝疾患の診断、治療に関する進歩は目覚ましい。慢性肝炎、肝硬変、そして肝癌に関してのガイドラインも整備されつつあり、患者が専門医にたどり着けば、全国どこにおいても適切な医療が受けられる状況にある。

肝癌発生抑止には、C型肝炎であれば interferon (IFN)療法によるウイルスの排除の達成、B型肝炎であれば適切に治療対象を選んだ抗ウイルス療法によるコントロールが第一である。しかしながら多くのウイルス性慢性肝炎患者は自覚症状に乏しく、検査を受けなければ自分がウイルスキャリアであることがわからない。

平成14(2002)年から、ウイルスキャリアを発掘し、適切な医療が行われることを目的に肝炎ウイルス検診が行われたが、その目的が達成されたとはいいがたい。本稿では、石川県において肝炎ウイルス検診当初から取り組んできた肝炎診療体制について述べる。

石川県肝炎ウイルス検診の状況●

本邦における悪性新生物死亡数の男性第4位、女性第5位である肝癌を撲滅するには、潜在肝炎ウイルスキャリアの発見、キャリアの医療機関への受診、適切な医療(治療)という、三つのステップが必要である(Fig. 1)。キャリアの発見には肝炎ウイルス検診受診率の向上が重要であったし、未受診者には現在行われている緊急肝炎ウイルス検査の周知が必要である。

石川県では、5年間の肝炎ウイルス検診受診率

* A. Sakai(准教授), S. Kaneko(教授): 金沢大学附属病院消化器内科。

潜在キャリアの発見		医療機関への受診		適切な治療	
肝炎ウイルス検診 緊急肝炎ウイルス検査		受診勧奨		最新情報の提供 専門医への受診	
		節目検診 受診率	精密検査 受診率	初年度IFN療法施行率	
				精検受診者中	慢性肝炎中
全 国	平成14年	30.0%	65.4%	13.8%	
	平成15年	29.4%	85.6%	13.3%	
	平成16年	25.1%	81.8%	18.2%	
	平成17年	24.7%			
	平成18年	23.2%			
石川県	平成14年	41.5%	66.9%	3.0%	3.8%
	平成15年	41.5%	73.1%	5.7%	8.5%
	平成16年	37.8%	68.3%	14.7%	23.5%
	平成17年	36.8%	65.8%	24.5%	35.3%
	平成18年	36.6%	57.4%	23.7%	31.0%

Fig. 1. 肝癌撲滅に対する施策の全国および石川県の状況

[全国の精密検査受診率、IFN療法施行率は日野のデータ¹⁾より引用]

が36.6～41.5%と、全国平均¹⁾と比べると10%ほど受診率がよかったが、満足できるものではない。Fig. 2に、市町村ごとの平成14年肝炎ウイルス検診受診率、および性・年齢・医療圏別での精密検査(精検)受診状況を示す。検診自体の受診率は、能登地方および南加賀で低い傾向にある。しかしながら、能登地方ではウイルスキャリアと判明すると医療機関にはきちんと受診する傾向にある。一方、南加賀ではウイルスキャリアと判明しても医療機関への受診率がわるい。能登地方ではキャリアの発掘が重要であり、南加賀ではキャリアの発掘と受診勧奨の両面が必要なことがうかがえる。

また医療機関受診の時間がとりにくい若年男性の受診率がわるいのは共通しており、受診動機を促す啓蒙活動が必要である。

フォローアップ事業の重要性○

石川県では初年度(平成14年度)から肝炎ウイルス検診受診時に、検診後も保健師・行政が関わってフォローすることの同意を得ている。保健師・行政は少なくとも年1回は、本人あるいは医療機関に問い合わせ受診状況の把握に努め、医療機関を受診していなければ、ときにはパンフ

レットを用いながら直接受診勧奨している。このようなフォローを毎年続けており、たとえば平成14年度C型肝炎ウイルス(HCV)精検者は1, 2, 3, 4, 5年後にそれぞれ55, 53, 57, 58, 63%が医療機関受診していること、およびその診療内容を把握している。一方、状況不明な症例も31, 39, 32, 28, 17%存在している。

精検受診率は全国データ(Fig. 1)より低い傾向にあるが、全国報告は精検受診有無が確認できたのが平均57%ほどのデータから得られたものであり¹⁾、そのデータの正確性に疑問が残る。本県では受診勧奨に努めた結果、検診初年度には未受診でも翌年以降に46.3%が医療機関を受診し、そのうち14.5%でIFN療法が行われる(Table 1)など、保健師・行政によるフォローアップ事業が医療機関への受診勧奨・適切な医療へ結びついたことがうかがえる。

C型肝炎に対するIFN療法普及のための対策○

ウイルス性慢性肝炎への適切な医療は、C型肝炎であればIFN療法によるウイルスの排除が目標である。HCVが排除されれば肝疾患の進行は止まり、肝発癌率の低下が得られることは、もはや周知の事実である。肝炎ウイルス検診の最終目標

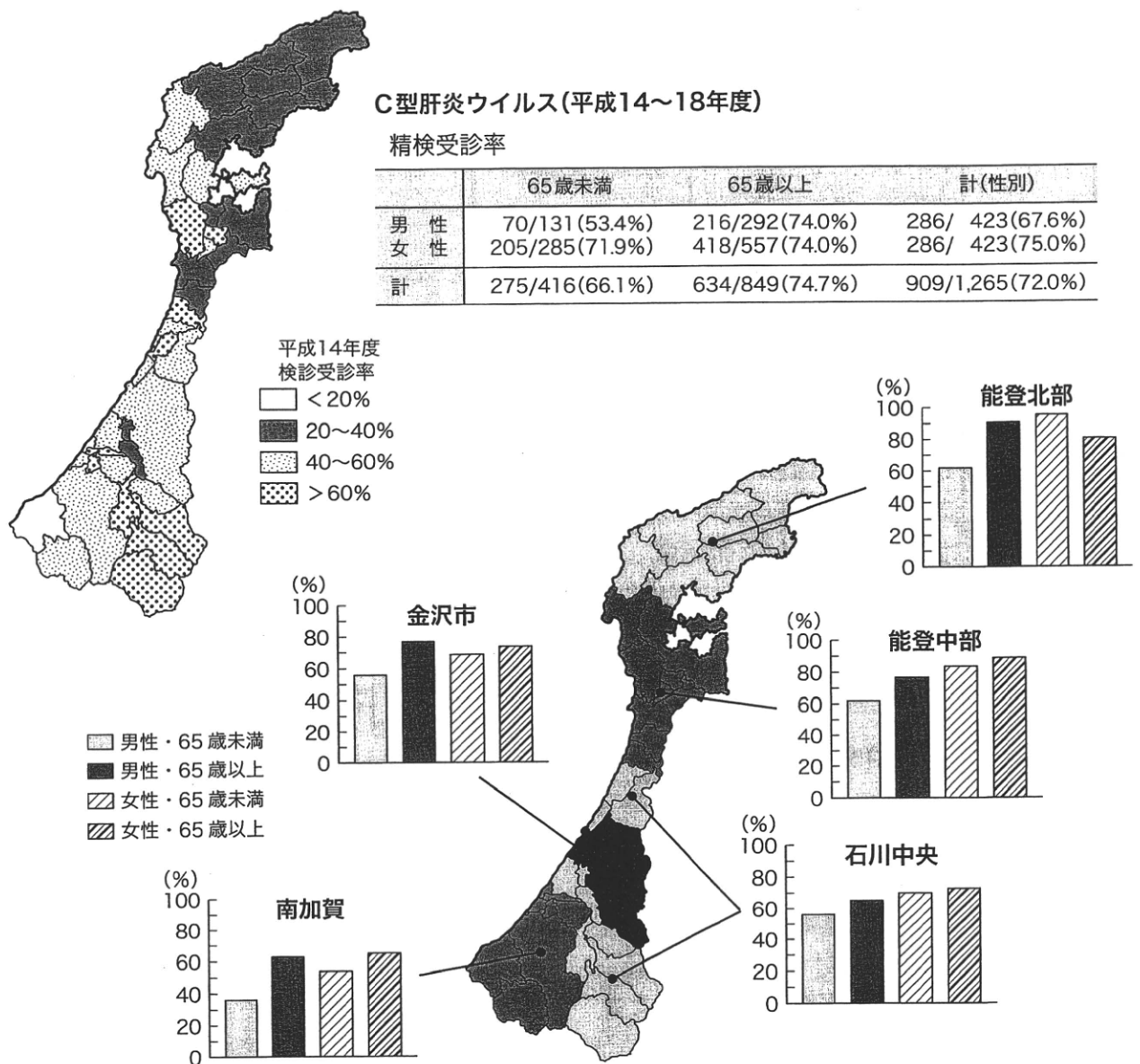


Fig. 2. 石川県肝炎ウイルス検診状況

Table 1. 石川県精検未受診者のその後の状況

	検診初年度 精検未受診	翌年以降 医療機関受診	IFN 療法/受診者
能登北部	18(14.8%)	12(66.7%)	3(25.0%)
能登中部	32(17.5%)	17(53.1%)	2(11.8%)
石川中央	71(31.8%)	45(63.4%)	7(15.6%)
南加賀	88(40.6%)	52(59.1%)	10(19.2%)
金沢市	147(28.1%)	39(26.5%)	2(5.1%)
計	356(28.1%)	165(46.3%)	24(14.5%)

Table 2. 初年度受診医療機関別の C 型肝炎治療法

治療方針	診療所 (n= 41)	総合病院・専門医 (n= 144)
IFN 療法	4(9.8%)	53(36.8%)
他の注射薬 →IFN(移行率)	4(9.8%) 2(50.0%)	3(2.1%) 3(100.0%)
内服薬 →IFN(移行率)	33(80.5%) 2(6.1%)	88(61.1%) 15(17.0%)
内服薬, 65 歳未満 →IFN(移行率)	7(17.1%) 0(0.0%)	28(19.4%) 8(28.6%)
のべ IFN 療法	8(19.5%)	79(54.9%)

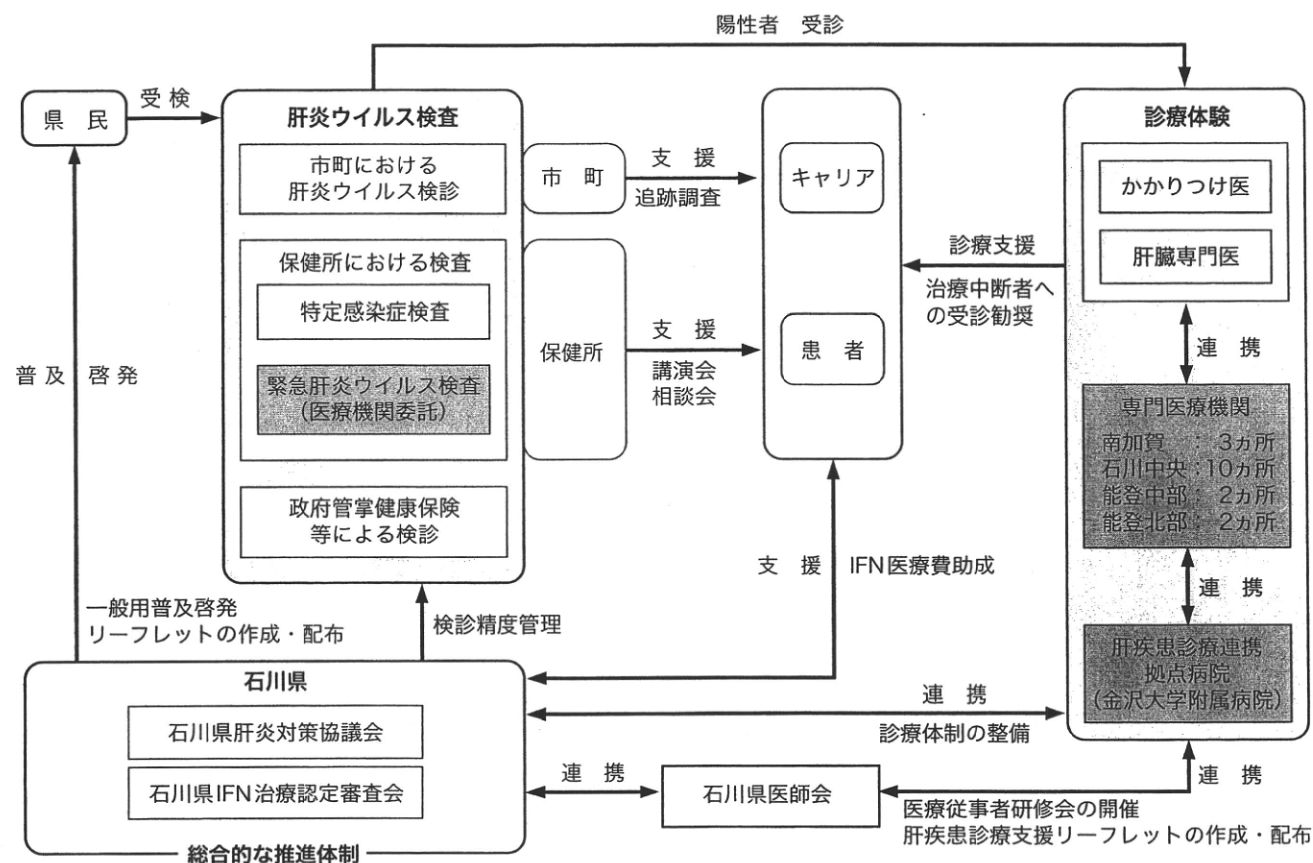


Fig. 3. 石川県における肝炎総合対策体制

は、見出した症例を IFN 療法に結びつけることであるが、平成 14～16 年全国集計では¹⁾主に経口薬が用いられ(平成 14 年:38%, 平成 15 年:43%, 平成 16 年:34%), IFN 療法施行率は 20% に満たない(Fig. 1).

石川県においても要精検者全体で平成 14 年 3.0%, 15 年 5.7%, また精検診断名として無症候性キャリアでなく慢性肝炎とした症例に絞っても、平成 14 年 3.8%, 15 年 8.5% と低率であった(Fig. 1). とくに 65 歳以上の高齢者では IFN 施行率が 2.6% と、65 歳未満の 9.6% に対して有意に低いことが問題であった²⁾.

石川県ではとくに精検実施医療機関を指定せずに、非専門のかかりつけ医であっても精検を担当できることとしている。このため精検の精度を保つために画像診断を義務づけし、診断のフローチャートにも最上位に画像診断を置いている³⁾. また検診開始 3 年間は 1 例ごとの事例検討会に

て専門医より指導を行い、診断の精度を向上させてきた。しかしながら IFN 施行率の向上には事例検討のみでは不十分であり、まず IFN 療法に対するアンケート調査を行った。その結果 IFN 療法を説明する割合、適応と考える年齢、適応と考える ALT 値などに専門・非専門医で違いがあることが明らかとなった²⁾. これを踏まえて IFN 療法に絞った研修会を行い、年ごとにテーマを変え、最新療法、高齢者に対する考え方、ALT 正常例に対する考え方などの知識啓蒙に努めた。この結果、石川県では平成 16, 17, 18 年での IFN 療法施行率は要精検者全体で 14.7%, 24.5%, 23.7%, 慢性肝炎患者で 23.5%, 35.3%, 31.0% と、向上している(Fig. 1).

IFN 療法の施行率を上げるもう一つの方法は、専門医が診ることである。石川県肝炎ウイルス検診において精検を行った年より経過観察のみでなく何らかの治療を行った症例、これはおそらく

ALT 上昇が認められた症例と考えられるが、185 人であった。41 人が非専門医の一般診療所、144 人が総合病院あるいは専門医が精検を担当しているが、初年度からの IFN 療法施行率は診療所で 9.8%、総合病院・専門医では 36.8% と総合病院・専門医で高い IFN 導入率が示された。診療所では実に 80.5% が経口薬にて治療されており、その後の IFN 導入率も低い傾向であった。一方、総合病院・専門医では経口薬あるいは IFN 以外の注射にて当初治療されても、その後に IFN 導入が行われ、のべ IFN 導入率は 54.9% と、診療所の 19.5% と比べ明らかに高かった (Table 2)。

現在、厚生労働省の肝炎検診後の診療ガイドラインでも少なくとも年 1 回の専門医受診が推奨されており、IFN 施行率を上げるうえで、ガイドラインに即した地域診療体制の確立が重要である。石川県ではガイドラインを受けて肝疾患診療連携拠点病院、専門医療機関を整備し、Fig. 3 に示すような県全体での総合対策体制を打ち出している。

おわりに●

肝癌撲滅のためには、肝炎ウイルスキャリアの発見から適切な医療まで、一医師、一医療機関だけではできない。どの段階においても行政、かかりつけ医、専門医、拠点病院に関わる必要があり、また一つの施策・方法だけで解決はできない。とくに肝炎ウイルス検診のデータは個人情報保護の問題から、今一つ有効に生かされていないのが現状である。また IFN 療法の補助が行われるのはあと 6 年間であり、対策は急務であるといえる。

文 献●

- 1) 日野啓輔：肝炎ウイルス検診の実態と要精検者指導に対する今後の問題点。肝炎ウイルス検診の現状把握と評価及び今後のあり方に関する研究 (主任研究者 吉澤浩司)，厚生労働科学特別研究事業 平成 18 年度総括・分担報告書，p13-22，2007
- 2) 酒井明人ほか：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。消化器科 46：408，2008
- 3) 酒井明人ほか：肝炎ウイルス検診と医療連携。Med Pract 25：1775，2008

	内科研修マニュアル 第2版	
編集●慶應義塾大学医学部内科学教室	■A5 判・648 頁 2006.8. ISBN978-4-524-24048-7 慶應義塾大学内科学教室によって編集された内科研修のスタンダードマニュアル。内科各分野の基本的知識を効率よく習得することができ、総合的な診療能力が身につく。今改訂では、進歩の著し	
定価 7,350 円 (本体 7,000 円 + 税 5%)	い診断・治療の項目をはじめ、全体を見直して内容を一新。先輩からのアドバイスなど教科書には載っていないコツも満載して、どんな場面でも頼りになる一冊。	

臨床的観点から 3

C 型肝炎治療と遺伝子情報

酒井明人 金子周一

さかい あきと、かねこ しゅういち：金沢大学大学院医学系研究科 恒常性制御学

● はじめに

C型肝炎ウイルス（HCV）キャリアは日本の全人口の約1%に及び、第2の国民病と言われる。慢性肝炎から肝硬変、肝臓へと至り、近年では毎年約3万人がC型肝炎関連肝疾患で死亡しており、対策が急がれる。C型肝炎ウイルスが発見されるまでは対症療法のみであったが、ウイルス発見後、1990年代に入り原因治療としてインターフェロン（IFN）療法が登場し、ウイルスを完全に排除できる症例が得られるようになった。この著効症例は、肝病態は進行せず、肝臓発症率も非常に低く、予後が改善されることが明らかとなった。C型慢性肝炎に対するIFN療法は、遺伝子型1b型で高ウイルス量の症例に対しては著効率は10%前後と低く、費用、副作用の面から問題であった。しかし近年、ペグ化IFNおよびリバビリン併用療法の登場により、1b型高ウイルス量でも50%前後、2型では80%以上の症例で、著効が得られるようになってきている。

IFN療法の治療効果に影響する因子としては、上記のウイルス遺伝子型、ウイルス量、特定領域のウイルス遺伝子配列（NS5A領域遺伝子配列、コア領域アミノ酸変異など）が重要である。しかしながら、1b型高ウイルス量症例でも著効になる、あるいは2型、低ウイルス量症例でも無効となる症例が存在する。このような

予測からはずれる症例は未知のウイルス側因子の影響もありうる一方、宿主側因子による可能性も存在する。報告されている宿主側因子の検討は多くはないが、HLA、人種、年齢、性、肥満度、アルコール、肝線維化進展度などがあげられている¹⁾。しかしながら、これらの因子のみでIFN療法の効果予測が可能なのではない。分子生物学的手法、機器の進歩に伴いヒトゲノムが解析され、さらに短時間で個々の症例よりばく大な遺伝子情報が得られるようになり、C型肝炎に対するIFN療法に影響する新たな宿主側因子として、遺伝子情報が重要となってきている。

● IFN関連遺伝子と治療効果

IFNは細胞膜表面の受容体に結合すると、細胞内にその受容体の下流に存在するシグナル伝達を起こし、核内に存在するIFN誘導遺伝子を発現させて各種抗ウイルス蛋白を誘導すると考えられている（図1）。受容体から転写活性因子複合体であるIFN-stimulating genes factor 3 (ISGF3)を構成するまではTyk2, JAK1, STATなどが関与し、このISGF3が結合するプロモーターであるISRE (IFN-stimulating response element)は、IFN遺伝子発現にアクセラレーターであるinterferon regulatory factor-1 (IRF-1)、ブレーキをかけるIRF-2の両転写因子と結合す