

表 2-1-5 PEG-IFN + リバビリン併用療法 (48 週間 study) を施行した Genotype 1b・高ウイルス量症例における SVR に寄与する因子 (多変量解析)

Factor	Category	Odds ratio (95% CI)	p
Core aa70・aa91置換*	1: non-double wild-type	1	
	2: double wild-type	5.988 (2.070~17.24)	0.001
性別	1: 女性	1	
	2: 男性	5.882 (1.901~18.18)	0.002
AFP ($\mu\text{g/l}$)	1: ≥ 11	1	
	2: < 11	7.576 (1.828~31.25)	0.005
白血球数 (/mm ³)	1: $< 4,500$	1	
	2: $\geq 4,500$	4.031 (1.374~11.83)	0.011
リバビリン投与量 (mg/kg)	1: < 11.0	1	
	2: ≥ 11.0	3.156 (1.128~8.825)	0.029
年齢 (歳)	1: ≥ 55	1	
	2: < 55	3.125 (1.120~8.696)	0.030

*: aa70・aa91ともに wild-type の場合を double wild-type とし、それ以外を non-double wild-type とした。 (Multivariate logistic regression)

[Akuta, N., et al. : J. Med. Virol. 79 ; 1686-1695, 2007⁹⁾ より一部改変して引用]

は、ウイルス動態を組み合わせるまでもなく End of Treatment Response (ETR; 治療終了時の HCV RNA 陰性) 93%, SVR 63% と良好な治療成績が期待できるが、Non-double wild-type の場合は早期ウイルス動態を組み合わせることで、良好な治療効果予測ができる。とくに、Prompt Virological Response (PVR; HCV RNA 量が治療開始後 48 時間で 1.0 log 以上低下)、Rapid Virological Response (RVR; 治療開始後 4 週間で 2.0 log 以上低下)、Early Virological Response (EVR; 治療開始後 12 週間で 2.0 log 以上低下) といった経時的判定を組み合わせることで、治療効果予測の精度を上げることができる (図 2-1-10)⁹⁾。なかでも PVR との組み合わせは EVR との組み合わせとほぼ同等の治療効果予測が可能であることから、治療開始後 48 時間以内の早期に Non SVR 症例の判定が可能となる。

このように Non SVR を予測することは、肝発癌予防を目指した安全かつ有効な治療への早

期移行を可能にし、医療経済の面からも早期中止の指標として活用できる。逆に、C 型肝炎患者の高齢化に伴いリバビリン併用療法の副作用が懸念され治療導入が躊躇される症例が増加しているが、Core aa70・aa91 置換が Double wild-type の症例は高率に ETR, SVR を望めることから治療導入の指標ともなる。

V. HCV コア領域以外からみた治療成績

抗 HCV 療法の治療効果予測に有用なウイルス学要因としては、Core aa70・aa91 置換以外では NS5A region が有力である (図 2-1-11)。

とくに、NS5A aa2209-2248 [Interferon Sensitivity Determining Region (ISDR)] は重要である^{10), 11)}。これは従来 IFN 単独療法で有力であることが報告されてきたが、当院における Genotype 1b・高ウイルス量に対する PEG-IFN + リバビリン併用 48 週間治療においては、ISDR 変異数 1 以下の SVR が 47% であるのに対して、2 以上では

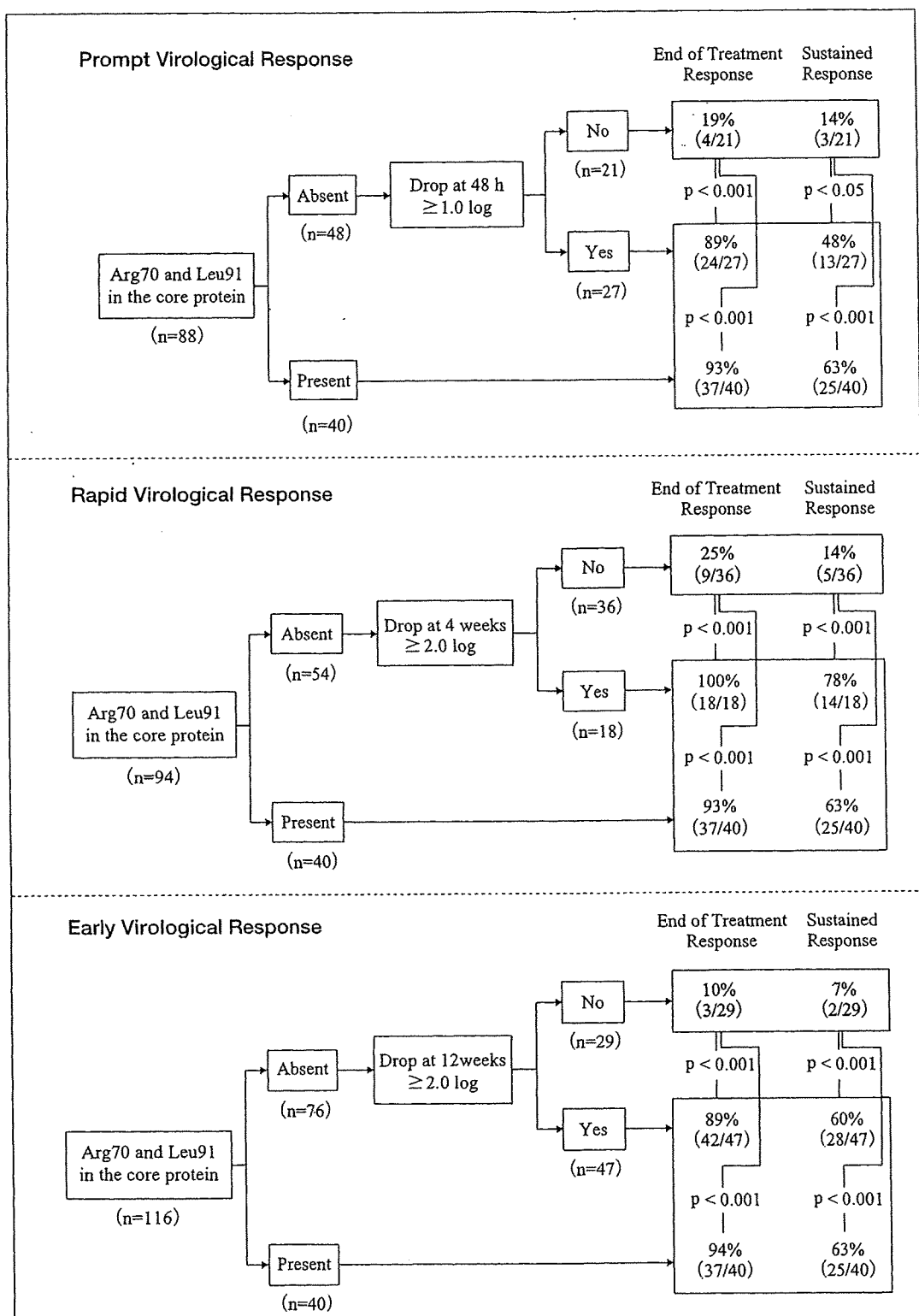


図 2-1-10 HCV コアアミノ酸置換とウイルス動態を組み合わせた治療効果予測

[Akuta, N., et al.: Intervirology 50; 361-368, 2007⁹⁾ より一部改変して引用]

65%と良好な治療成績が得られている（統計学的に有意差あり）。このように ISDR は PEG-IFN + リバビリン併用療法においても有力な

SVR 予測因子になりうるため、今後さらなる検討を要する。

さらに、NS5A aa2356-2379 (V3 region) を含

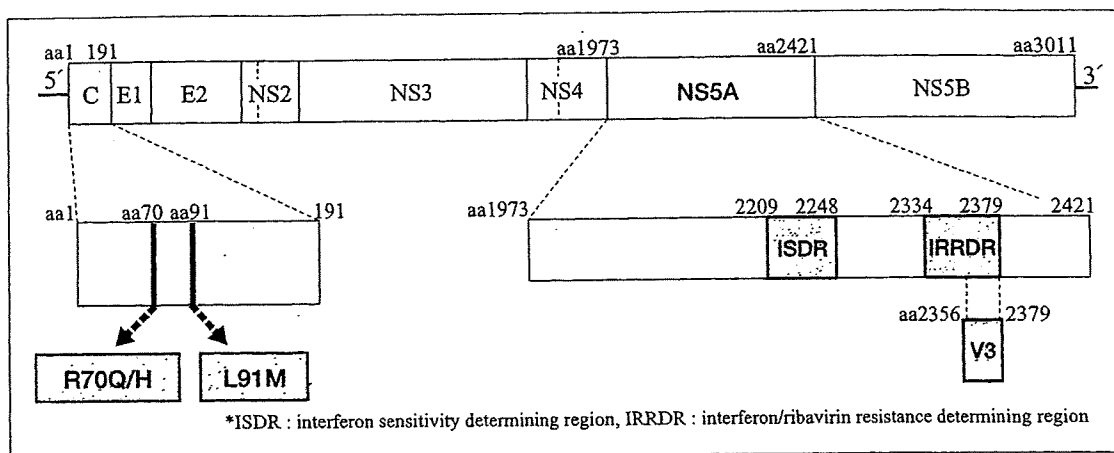


図 2-1-11 IFN 関連療法の治療感受性に影響する領域

表 2-1-6 C 型慢性肝炎 Genotype 1b で IFN 単独療法を導入された初期 313 例における肝発癌に寄与する要因 (多変量解析)

Factors	Category	Odds ratio (95% CI)	P
肝組織進行度	1: F1, F2	1	<0.001
	2: F3	10.2 (3.65~28.5)	
Core aa70・aa91置換	1: double wild-type	1	0.008
	2: non-double wild-type	5.92 (1.58~22.2)	

Cox proportional hazard model

〔Akuta, N., et al. : Hepatology 46 ; 1357-1364, 2007¹³⁾ より一部改変して引用〕

む NS5A aa2334-2379 (Interferon/Ribavirin Resistance Determining Region ; IRRDR) のアミノ酸変異数が、治療効果に影響することも報告されている¹²⁾。今後はコア領域以外も含めた網羅的なウイルス学的解析を行う必要がある。

VI. HCV コアアミノ酸置換と肝発癌

当院では、PEG-IFN + リバビリン併用療法における難治要因である Core aa70・aa91 置換が、肝発癌に及ぼす影響についても報告している。IFN 単独療法導入後長期観察された症例で肝発癌に寄与する要因を検討した結果、Core aa70・aa91 置換が non-double wild-type の症例では double wild-type の症例よりも肝発癌率が高いことが確認された (図 2-1-12)。また多変量

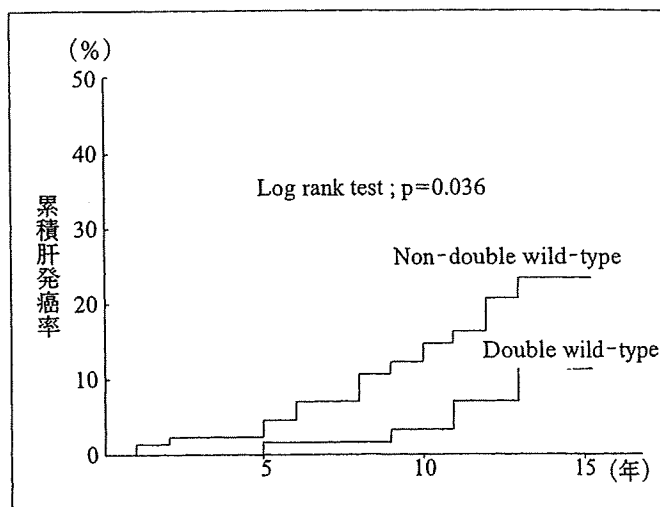


図 2-1-12 C 型慢性肝炎 Genotype 1b で IFN 単独療法を導入された初期 313 例におけるコア領域アミノ酸置換からみた累積肝発癌率

〔Akuta, N., et al. : Hepatology 46 ; 1357-1364, 2007¹⁾ より一部改変して引用〕

解析でも肝発癌に寄与する独立要因であることが確認された(表 2-1-6)¹³⁾。このように Core aa70・aa91 置換は PEG-IFN + リバビリン併用療法の治療効果予測因子であるだけでなく、肝発癌に寄与する独立要因であることも確認された。Core aa70・aa91 置換が肝発癌にも影響するという成績は、最強の抗 HCV 療法でも治癒しない症例が肝発癌する可能性が高くなるという意味では、無理のない成績であるといえる。さらに、これはノックアウトマウスでコア領域が肝発癌に影響しているという報告を臨床面から支持する成績といえる⁹⁾。

おわりに

われわれの提唱する Core aa70・aa91 置換は現在最強の抗 HCV 療法の PEG-IFN + リバビリン併用療法における治療効果の指標であるばかりでなく、肝発癌の独立要因にも成りうることから、高齢化傾向にある日本の C 型肝炎患者に安全かつ効果的な肝発癌予防を行うための一指標として将来活用できる可能性がある。さらに、われわれの提唱するコア遺伝子変異が薬剤耐性メカニズムの解明や抗 HCV 療法の開発につながるものが将来期待される。

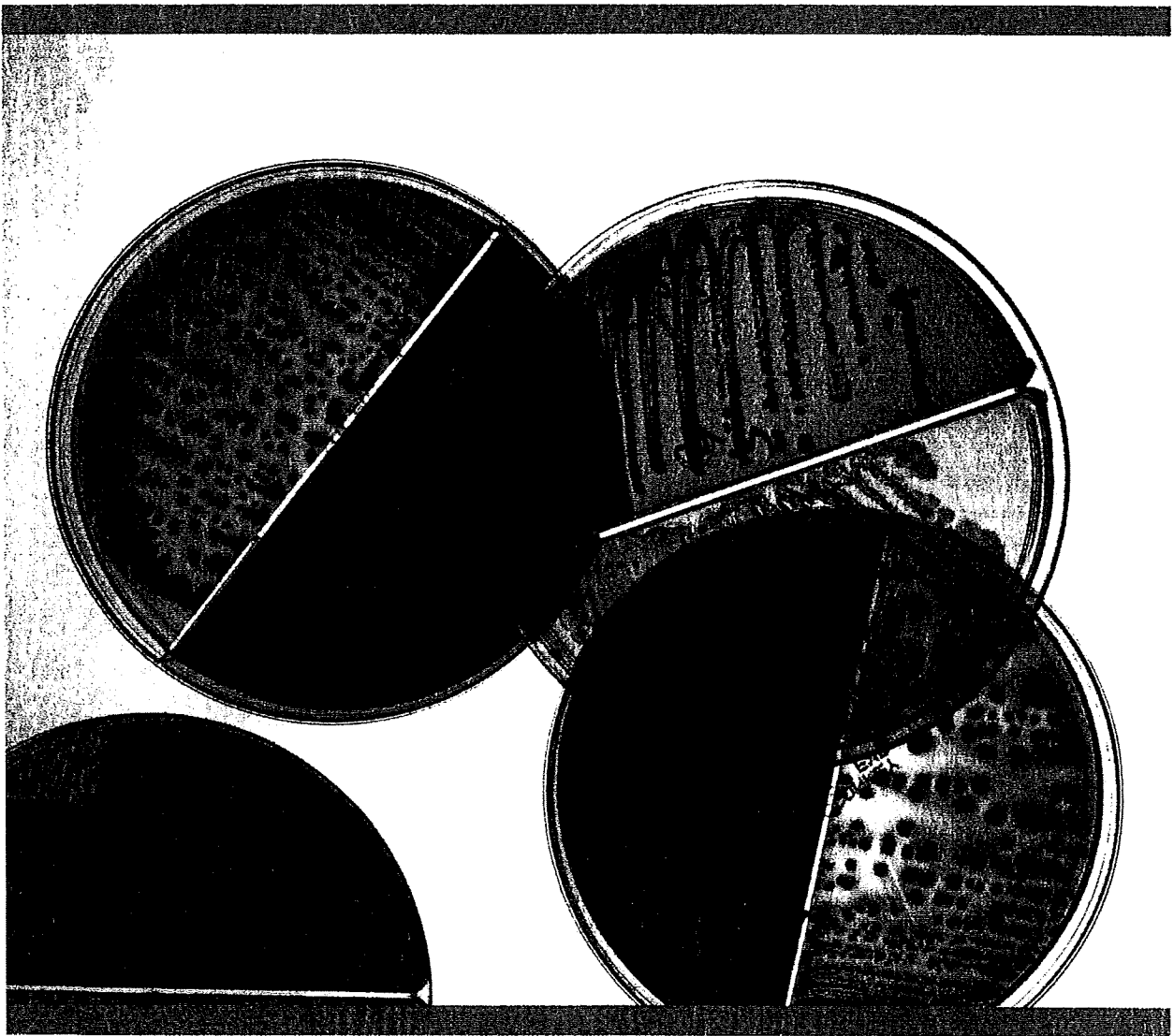
文 献

- 1) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48 ; 372-380, 2005
- 2) Donlin, M.J., Cannon, N.A., et al. : Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J. Virol.* 1 ; 8211-8224, 2007
- 3) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan ; Therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral, host and interferon treatment-related factors. *J. Hepatol.* 37 ; 831-836, 2002
- 4) Moriya, K., Yotsuyanagi, H., et al. : Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J. Gen. Virol.* 78 ; 1527-1531, 1997
- 5) Moriya, K., Fujie, H., et al. : The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat. Med.* 4 ; 1065-1067, 1998
- 6) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J. Med. Virol.* 79 ; 1686-1695, 2007
- 7) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J. Med. Virol.* 78 ; 83-90, 2006
- 8) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b : amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J. Hepatol.* 46 ; 403-410, 2007
- 9) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology* 50 ; 361-368, 2007
- 10) Enomoto, N., Sakuma, I., et al. : Comparison of full-length sequences of interferon sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. *J. Clin. Invest.* 96 ; 224-230, 1995
- 11) Enomoto, N., Sakuma, I., et al. : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N. Engl. J. Med.* 334 ; 77-81, 1996
- 12) El-Shamy, A., Sasayama, M., et al. : Prediction of efficient virological response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy by NS5A sequences of hepatitis C virus and anti-NS5A antibodies in pre-treatment sera. *Microbiol. Immunol.* 51 ; 471-482, 2007
- 13) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 46 ; 1357-1364, 2007

KEY WORD

感染症 第2版

編集 | 山口恵三
戸塚恭一



先端医学社

KEY WORD **感染症** [第2版]

1996年12月5日 第1版第1刷発行
2008年8月1日 第2版第1刷発行©

定価 4,725 円 (本体 4,500 円 + 税 5%)

編 者 山口 恵三
戸塚 恭一

発行者 鯨岡 哲

発行所 株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8
KDX 浜町ビル
電 話 (03) 3667-5656(代)
F A X (03) 3667-5657
<http://www.sentan.com>
E-mail: book @ sentan.com
振 替 00190-0-703930
表紙/© Walter Hodges/CORBIS/amanaimages
印刷所/三報社印刷株式会社

乱丁・落丁はお取替えいたします。

Printed in Japan

ISBN978-4-88407-483-8 C3047 ¥4500E

C型肝炎

● Hepatitis C

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) とは HCV は 1989 年に発見されて以来、基礎的、臨床的にも世界的に研究が進展した。

HCV は約 9,000 個の塩基からなる遺伝子構造をもち、RNA で増殖する。遺伝子の配列の違いにより約 30 種類の遺伝子型 (ゲノタイプ) が存在し、わが国では 1b 型が約 70%、2a 型が約 20%、2b 型が約 5%、その他が 5% という分布である。これに対し、抗原抗体反応を用いて簡便に HCV を 2 つのグループに分類する方法もあり (グループ分類法)、グループ 1 の大半はゲノタイプ 1a、1b、グループ 2 は 2a、2b、2c、3a、3b である。

HCV の感染経路

主として、輸血、血液製剤投与、鍼治療、覚醒剤注射、刺青などにより感染しうると考えられている。C型肝炎はB型肝炎と比較し血中のウイルス量が少ないため、感染力は弱く、母子感染や性交渉による感染はまれである。また、近年輸血においては、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV)、HCV のスクリーニングが確立されており、輸血における新たな感染者は激減した。

現在、HCV に対するワクチンは未開発であり、感染機会がみられた場合には感染部位の十分な洗浄と、その後の定期的な肝機能検査のフォローが必要である。

C型肝炎の特徴

1) ウイルスが変異しやすい

HCV は RNA ウイルスであり、核酸の突然変異をきたしやすい。その原因としては、RNA ウイルスには DNA ポリメラーゼがないためと考えら

れている。DNA の複製増殖に作用する DNA ポリメラーゼは、誤って組み込まれた核酸部分を切り取って、正しい核酸を合成し直す作用を有するのに対し、RNA ウイルスの増殖複製に関与する RNA ポリメラーゼにはこうした修復機構がない。

2) 慢性化しやすい

急性 C型肝炎に罹患した場合、自然経過では約 70% の症例で慢性化がみられる。この原因は完全には解明されていないが、HCV は肝細胞以外にリンパ球系細胞にも感染し、免疫系の機能低下をきたすため、ウイルス排除が阻害される可能性、また HCV は変異が速いため、抗体ができても変異した HCV が増殖しつづける可能性が考えられる。

3) 慢性化例では自然治癒しにくく、肝硬変に移行、肝癌が発生しやすい

HCV に罹患し、いったん慢性化すると自然経過でウイルスが排除されることはきわめてまれである。また徐々に組織学的進展がみられることが多く、とくにトランスアミナーゼの上昇をくり返した場合にはこの確率が高くなる。通常 C 型慢性肝炎から肝硬変移行率は年率 2% 強である。さらに肝発癌に関しては、慢性肝炎から年率 1~2%、肝硬変からは年率 5~8% 発癌を認める。

C型肝炎の診断

HCV 抗体は、HCV 感染後トランスアミナーゼの異常が出現してから数週間遅れて陽性化する。HCV 抗体が陽性の場合には、HCV RNA を測定し、現在 HCV に感染しているのか、過去の感染の既往かを判断する必要がある。

C型肝炎の治療

C型肝炎の根治的治療の中心はインターフェロン療法である。ウイルスのタイプと量によりその治療効果は大きく異なる。現在はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が標準的な治療となり、難治例とされてきたゲノタイプ 1b、高ウイルス量例でも、40~50% の症例でウイルス排除が可能となり、2 型の症例においては 80% 以上の

有効性が期待できる。これによりウイルスが排除できなかった症例、また副作用の点から強力な治療の選択が不可能な症例に対しては、肝機能の安定化および発癌予防を目的として、インターフェロン少量長期療法、グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸の投与、瀉血療法などが選択される。

まとめ

C型肝炎症例は、自覚症状に乏しく、採血以外に診療の方法がなく、患者自身が通院していることに意義を感じなくなってしまう、自己判断で通院を中断してしまう症例がある。その結果、重症化したり、進行した癌の状態になってから再び受診してくることがある。肝炎について十分な説明をおこない、必ず定期的に受診するよう指導することも肝炎治療にあたっては重要なことである。

(瀬崎ひとみ／熊田博光)

レビュー文献

- コンセンサス肝疾患 2007, 岡上武, 小俣政男, 林紀夫 ほか編, 日本メディカルセンター, 東京, 2007
- Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y *et al* : Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 79 : 1686-1695, 2007

〔関連語〕

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV)
C型慢性肝炎
インターフェロン (IFN)

編集 小池 和彦

肝炎の

インターフェロン 治療

up to date

2009

㊦ 日本メディカルセンター

肝炎のインターフェロン治療 up to date 2009

2008 年 9 月 1 日 第 1 版 1 刷発行

編 集 小池 和彦
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町 1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 (代)
印刷所 三報社印刷株式会社

ISBN978-4-88875-210-7 ¥3600E

© 2008 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

JCLS < 日本著作出版権管理システム委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつど事前に日本著作出版権管理システム (☎ 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199) の承諾を得てください。

1 C 型肝炎のインターフェロン治療

(1) C 型慢性肝炎治療ガイドラインとは

ポイント 厚生科学研究費補助金，肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」の研究班では，C 型慢性肝炎治療のガイドラインを作成している。ガイドラインは毎年改訂されているが，平成 19 年度のガイドラインでは，インターフェロン療法の初回治療と再治療，発癌抑制を目指した血清 ALT 値正常症例に対する抗ウイルス治療のガイドラインを提示している。

Key words C 型肝炎，ガイドライン，インターフェロン

はじめに

厚生科学研究費補助金，肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)における「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」の研究班では班員の研究結果に基づき C 型慢性肝炎治療のガイドラインを作成している¹⁾。このガイドラインについて解説する。

I 平成 19 年度 C 型慢性肝炎に対する治療のガイドライン

C 型慢性肝炎に対する治療のガイドラインは「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的研究」として，平成 13 年度より作成されているものである。治療法の進歩とともに各年度ごとに改訂を行っている。平成 19 年度のガイドラインでは，インターフェロン (IFN) 療法の初回治療と再治療，発癌抑制を目指した血清 ALT 値正常の C 型肝炎例に対する抗ウイルス治療のガイドラインを提示している。

1. インターフェロン治療

- Point  genotype 1 の高ウイルス量症例では PEG-IFN α とリバビリンの 48 週間併用療法が治療の基本.
- genotype 2 の高ウイルス量症例では PEG-IFN α 2b とリバビリンの 24 週間併用療法が治療の基本.

IFN の初回投与例においては, genotype 1 の高ウイルス量症例では, ペグ・インターフェロン (PEG-IFN) α 2b とリバビリン (ribavirin) 併用療法の 48 週間, あるいは PEG-IFN α 2a とリバビリン併用療法 48 週間が標準投与である. 一方, genotype 2 の高ウイルス量症例は, PEG-IFN α 2b とリバビリン併用療法の 24 週間投与が標準投与である. また低ウイルス量の genotype 1 に関しては, IFN 単独療法の 24 週間投与, あるいは PEG-IFN α 2a の 24～48 週間投与が標準投与である. 低ウイルス量の genotype 2 に関しては, IFN の 8～24 週間連日および間欠投与法, あるいは PEG-IFN α 2a の 24～48 週間投与が標準投与である (表 1).

一方, C 型慢性肝炎に対する再治療のガイドラインの基本概念は, 初回治療の無効の要因を検討し, 治癒目的の治療か, 進展予防 (発癌予防目的) を目指した ALT の正常化あるいは安定化のための治療法かを選択すべきであるとしている (表 2). 初回 IFN 単独の無効例への再投与は, IFN とリバビリン併用療法が治療の基本である. また, リバビリン併用療法の非適応例, あるいはリバビリン併用療法の無反応例では, IFN の長期投与が望ましい. しかし, IFN 製剤は副作用や合併症のため適応とならない症例も存在し, また IFN 単独ではトランスアミナーゼの改善が得られない症例も存在する. こ

表 1 C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	genotype 1	genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/ml 5.0 Log IU/ml 300 fmol/l 以上	PEG-IFN α 2b : Peg-Intron + ribavirin : Rebetol (48 週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys + ribavirin : Copegus (48 週間)	PEG-IFN α 2b : Peg-Intron + ribavirin : Rebetol (24 週間)
低ウイルス量 1 Meq/ml 5.0 Log IU/ml 300 fmol/l 未満	IFN (24 週間) PEG-IFN α 2a : Pegasys (24～48 週間)	IFN (8～24 週間) PEG-IFN α 2a : Pegasys (24～48 週間)

[文献 1] より引用)

表2 C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)の再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)を目指したALT値の正常化、あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

1. 初回IFN無効例への再投与はIFN+ribavirin併用療法が、治療の基本である。
2. ribavirin併用療法の非適応例あるいはribavirin併用療法で無反応例では、IFNの長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤(PEG製剤を除く)は、在宅自己注射が可能。
3. IFN非適応例およびIFNでALT値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC, UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
4. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値はstage 1(F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2~3(F2~F3)では、極力正常値ALT $\leq$ 30 IU/lにcontrolする。
5. ribavirin併用療法を行う場合には治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、HCVの遺伝子変異(Core領域70, 91の置換, ISDR変異)などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

SNMC: 強力ネオミノファーゲンC, UDCA: ウルソデオキシコール酸, ISDR: IFN sensitivity-determinant region

[文献1]より引用]

うした症例に対して、肝庇護剤のグリチルリチン製剤・ウルソデオキシコール酸(ウルソ)・小柴胡湯または瀉血療法の、単独または組み合わせによる治療が必要である。こうした治療による血清トランスアミナーゼの目標値は、組織所見がF1では、持続的に基準値の1.5倍以下にコントロールし、F2・F3では、極力ALT正常値(30 IU/l)以下にコントロールすることを推奨している。

さらに平成19年度のC型慢性肝炎治療の補足として、

1) genotype 1b・高ウイルス量症例へのPEG-IFNとリバビリン併用療法(72週間投与)の基準としては、投与開始12週後に、HCV-RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV-RNAが陽性(TaqMan PCR)で、36週までに陰性化した例では、プラス24週(トータル72週間)の延長投与が望ましい。

2) genotype 1b・高ウイルス量症例へのPEG-IFNとリバビリン併用療法投与開始24週後に、HCV-RNAが陽性(TaqMan PCR)でもALT値正常化例は、48週まで治療継続を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を目指す。

3) PEG-IFNとリバビリン非適応例・無反応例に対するIFN単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間欠投与とし、最大8週間でHCV-RNAが陰性化しない症例は通常量の半分量を長期投与する。としている。

表 3 発癌抑制を目指した血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

ALT 値	血小板数	
	$\geq 15 \times 10^4 / \mu l$	$< 15 \times 10^4 / \mu l$
$\leq 30 \text{ IU/l}$	2～4 カ月ごとに血清 ALT 値フォロー。ALT 異常を呈した時点で完治の可能性、発癌リスクを評価し、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 F2/A2 以上の例に抗ウイルス療法を考慮。肝生検非施行例は 2～4 カ月ごとに血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。
31～40 IU/l	65 歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	慢性肝炎治療に準じる*。

*遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常の C 型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。
〔文献 1〕より引用〕

2. 発癌抑制を目指した血清 ALT 値正常の C 型肝炎例に対する抗ウイルス治療

Point

血小板数と ALT 値から抗ウイルス療法の治療適応について提示。
ウイルス排除の可能性が高い場合は ALT 値が正常であっても IFN 投与を検討。

平成 17 年度の研究班で ALT 値正常症例の解析と IFN 治療の効果について検討し、ガイドラインを新たに作成し今回(平成 19 年度)改訂を加えている(表 3)。血小板数と ALT 値から抗ウイルス療法の治療適応について提示している。血清トランスアミナーゼ正常症例に対する治療効果の検討では、トランスアミナーゼ異常例と同等の治療効果が得られている。したがって、血小板が 15 万以上で ALT 30 IU/l 以下の症例では、2～4 カ月ごとに血清 ALT 値をフォローし、異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考えて抗ウイルス療法を考慮した。一方、血小板 15 万以下の症例は、線維化がかなり存在している症例があることから、可能であれば肝生検を施行し、F2/A2 以上の症例に抗ウイルス療法を考慮した。一方、ALT 値が 31～40 IU/l に関しては、血小板 15 万以上で、65 歳以下の症例は、抗ウイルス療法治療を考慮した。血小板 15 万以下に関しては、慢性肝炎の治療に準じるとした。

おわりに

C 型慢性肝炎に対する治療は、安全性と効果を考慮して、治癒目的の強い治療か、進展予防(発癌予防)の長期療法(IFN あるいは肝庇護剤)を選択すべきである。この治療方針は個々の患者の肝疾患の進行度、年齢、合併症の有無などを考慮し総合的に決定していただきたい。

14 第1章 C型肝炎のインターフェロン治療

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金, 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野), 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究, 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 1-11, 平成 20 年 3 月
(鈴木文孝, 熊田博光)

(臨牀消化器内科 Vol. 22 No. 4, 371-375, 2007 改訂)

2008

肝硬変の成因別実態

恩地森一

青柳 豊

西口修平

道堯浩二郎

肝硬変の成因別実態 2008 ©

発行	2008年10月30日 初版1刷	
監修	おん ぢ もり かず 恩 地 森 一	
編集	あお やぎ ゆたか 青 柳 豊 にし ぐち しゅうへい 西 口 修 平 みち たか こう じ ろう 道 堯 浩 二 郎	
発行者	株式会社 代表取締役	中外医学社 青木 滋
	〒162-0805	東京都新宿区矢来町62
	電 話	(03)3268-2701(代)
	振替口座	00190-1-98814 番

印刷・製本/新富印刷(株)

< SH >

ISBN978-4-498-14200-8

平川美晴 池田健次 熊田博光

はじめに

当院における肝硬変の成因は1991年、1998年にも報告しているようにウイルス性が85%以上である。今回は成因として非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が加わり、新たに成因分類を行った。さらにウイルス性肝硬変について、予後・合併症についての検討を行った。

対象

対象は2008年2月までに当科に入院し、肝硬変と診断した例のうち、抗HCV抗体不測例や診断時までに肝癌合併の見られた例を除外した1946例である。男女比は1252:694(1:0.55)、診断時の年齢は19歳から85歳で中央値は56歳であった。当院通院中の肝硬変患者の年齢の中央値は、診断時以降に肝癌合併がみられた例も含め、1988、1998、2008年にそれぞれ56歳、61歳、66歳であった。Child-Pugh分類ではA:69.4%、B:27.2%、C:3.4%であった。B型肝硬変でHBV-genotypeは、判定不能例を除きC91.4%、B7.4%、A0.9%、DおよびE0.2%(1例)であった。C型肝硬変でのHCV subtypeは判定不能例を除き、1a1.5%、1b74.1%、2a16.8%、2b6.8%、3b0.2%、1b+2a0.2%、1b+2b0.1%、2a+2b0.1%であった。

成因別実態

肝硬変の成因別分類を表1に示す。B型528例(27.1%)、C型1157例(59.4%)、B+C型39

例(2.0%)とウイルス性が88.5%であり、アルコール性は93例(4.8%)、NASHは21例(1.1%)であった。代謝性肝硬変5例の内訳はWilson病2例、ヘモクロマトーシス2例、糖原病1例であった。B型はC型、アルコール性と比較して若年であり、NASHはより高齢であった(図1)。またB型、C型、アルコール性では男性が多く、B型とアルコール性では特にその傾向が著明であった。原発性胆汁性肝硬変(PBC)、自己免疫性肝炎(AIH)では女性が多く、NASHでは性差はみられなかった。

1. 年齢別の成因別実態

年齢別の成因を図2に示す。ウイルス性は10~70歳代においては86%以上を占めている。図1に示すようにウイルス性の中ではB型は40代をピークとし、C型は50代をピークとする分布を示すため、30歳代まではB型が過半数を占め、40歳代ではB型C型が相半ばし、50-70歳代ではC型が過半数を占める。当院においてNASHは1.1%と少数ではあるが、年齢とともに増加する傾向がみられた。

2. 年代別の成因の推移

1970年代~2000年代の年代別の成因別分類を図3に示すいずれの年代もB型、C型、B+C型のウイルス性肝硬変が85%以上を占めていた。

肝硬変の予後

死因を①肝癌癌死、②肝不全、③消化管出血、④他病死とすると、全体としては①60%、②31%、③3%、④6%、B型肝硬変では①53%、

虎の門病院 肝臓センター

表 1 肝硬変の成因別分類

成 因	症例数	(%)	男	女	男女比	年齢中央値 (最小値-最大値)
1 B 型	528	27.1	409	119	1 : 0.29	46 (19-82)
2 C 型	1155	59.4	752	538	1 : 0.72	59 (25-83)
3 B + C 型	39	2.0	26	14	1 : 0.54	54 (23-79)
4 アルコール性	93	4.8	92	4	1 : 0.04	56 (34-84)
5 原発性胆汁性肝硬変	41	2.1	10	31	1 : 3.1	58 (41-85)
6 その他胆汁うっ滞	2	0.1	2	0	1 : 0	47 (47)
7 自己免疫性肝炎	21	1.1	5	16	1 : 3.2	56 (35-81)
8 代謝性	5	0.3	4	1	1 : 0.25	48 (20-51)
9 うっ血性	1	0.1	1	0	1 : 0	83
10 寄生虫性	1	0.1	0	1		65
11 その他	4	0.2	1	3	1 : 3	40 (35-44)
12 NASH	21	1.1	10	11	1 : 1.1	66 (45-80)

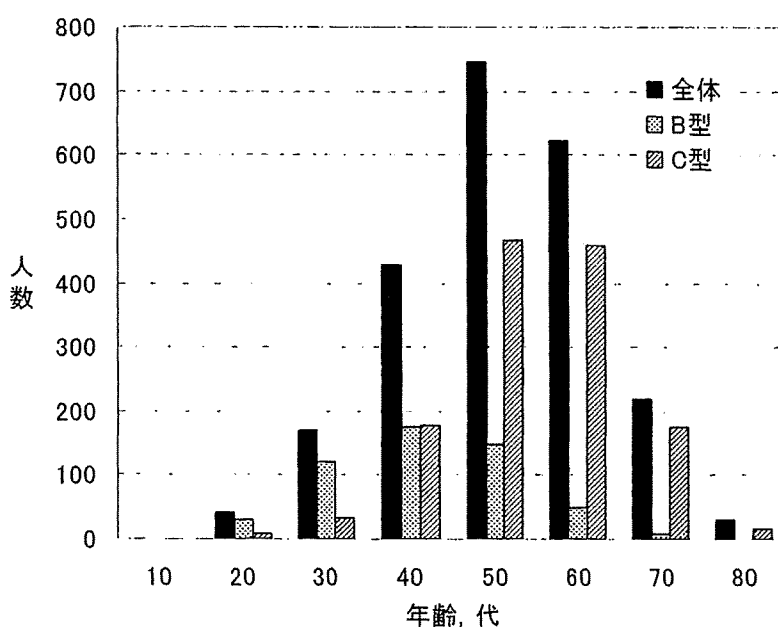


図 1 年齢分布

② 39%, ③ 4%, ④ 5%, C型肝硬変では① 65%, ② 26%, ③ 3%, ④ 6%, アルコール性では① 27%, ② 57%, ③ 8%, ④ 8%, PBCでは① 24%, ② 57%, ③ 10%, ④ 10%, NASHでは① 56%, ② 22%, ③ 0%, ④ 22%であった。

ウイルス性肝硬変のうち、発癌前にインターフェロンや核酸アナログの投与を受けたことのある患者を除外して Kaplan-Meier 法にて累積発癌率を算出したところ、5, 10, 15 年の発癌率は B 型で 20, 29, 33%, C 型で 33, 59, 74%であった。

B 型肝硬変からの発癌に関する多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) の結果では、発癌を有意に高める要因は飲酒歴, 高 AFP 血症, 高 ICG15 分値, IFN 治療歴がないことであった。また HBV genotype が A, B である群と比較して genotype C の群では有意差はないものの発癌率が高い傾向であった。さらに核酸アナログ使用群では発癌が抑えられる傾向があり (図 4), また生存率が有意に改善された。

C 型肝硬変からの発癌に関する多変量解析

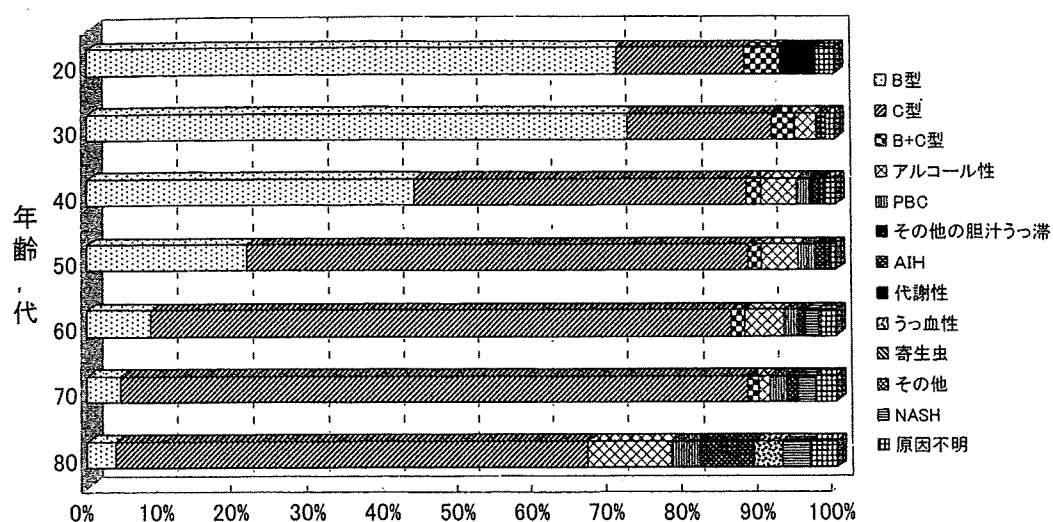


図2 年齢別の成因分類

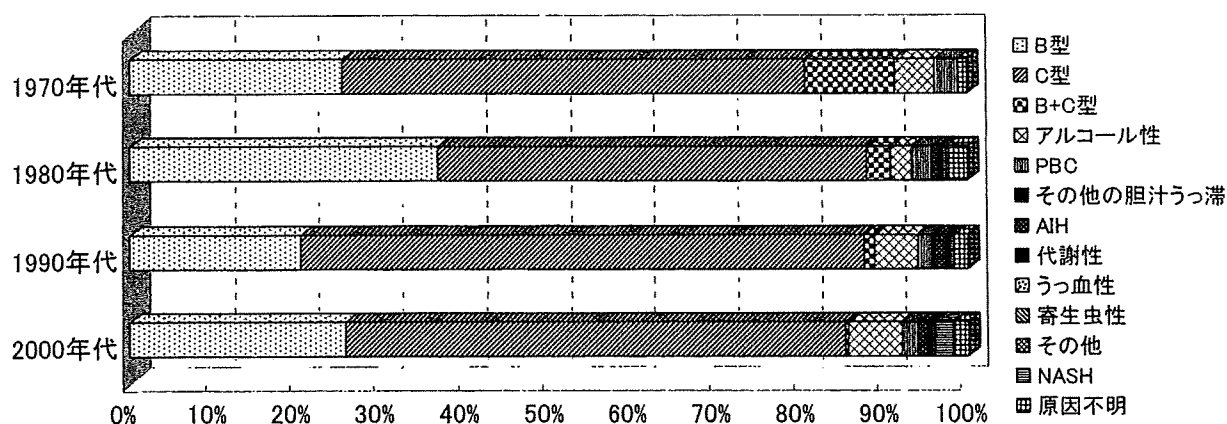


図3 時代別の成因分類

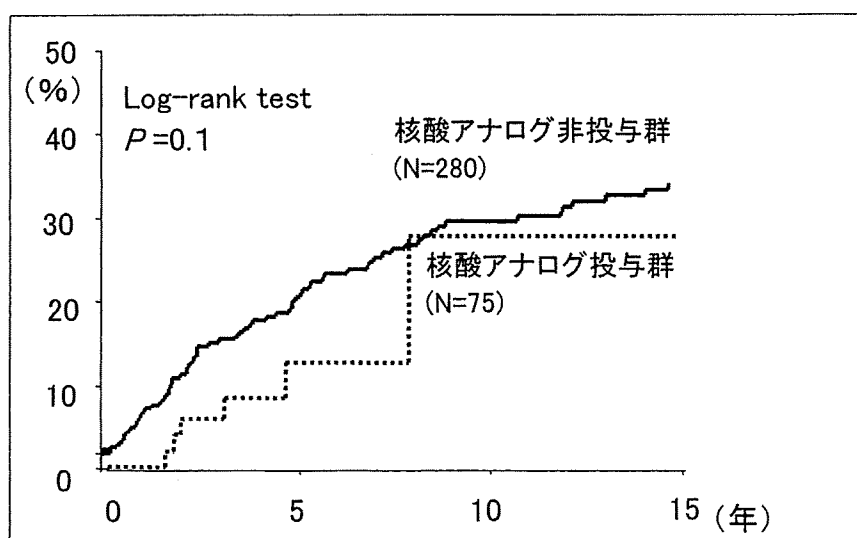


図4 核酸アナログ投与別のB型肝炎変祖発病率（肝硬変診断時を観察開始とした）