

連載

糖尿病に合併する感染症

著者 木淵正法 九州大学大学院医学研究院 保健学部門 内臓病学 教授

第2回

C型肝炎ウイルス感染と糖尿病

林 純

九州大学病院 総合診療科
九州大学大学院 感染環境医学分科 教授

Key Words

インスリン抵抗性, C型肝炎ウイルス, HCV, 食事負荷試験 (クッキー), インターフェロン, peg IFN α -2b+ribavirin 併用療法

以前より肝臓病と糖尿病との関連が指摘されており、その原因として肝臓病の進行に伴い肝予備能低下や肝外血管シャントなどの影響によるものと考えられていた。しかし、近年、肝臓病の原因としての肝炎ウイルスの発見により、とくに、慢性の肝臓病の原因として、60%以上を占めるC型肝炎ウイルス (HCV) の感染が糖尿病の発症と直接関連しているのではないかと考えられるようになった。

すなわち、HCVトランジェニック・マウスに高脂肪食を食べさせると糖尿病を発症し、その原因としてインスリン抵抗性が関係していることが明らかにされた。著者らはC型慢性肝炎患者に対して食事負荷試験 (クッキー: 糖質75 g, 脂肪28.5 g, 蛋白質7g, 計585 Kcal) を行い、HOMA-IRだけでなくインスリン面積、インスリン面積×血糖面積を指標としてインスリン抵抗性を検討したが、いずれの指標でもC型慢性肝炎患者では、コントロールに比較して有意に高値であった。また、HCV RNA量は種々のインスリン抵抗性の指標と有意な関連がみられるだけでなく、高分子量アディポネクチンとは逆相関がみられ、HCV感染とインスリン抵抗性との関連が強くと示唆された。C型慢性肝炎に対してはpegIFN α -2b+ribavirin併用療法が行われ、持続的にウイルスが排除され、肝機能検査も正常化する有効例も多くみられるが、高ウイルス量のgenotype 1型では有効率が低い。その中でもインスリン抵抗性を示す例の有効率はさらに低いが、インスリン抵抗性が存在しても治療有効例ではそのインスリン抵抗性は消失する。

以上、HCVの感染はインスリン抵抗性を惹起し、糖尿病を発症するだけでなく、そのことが肝臓病の進行を早めていると考えられる。



はじめに

肝臓はその解剖学的位置関係により、膵臓から分泌されたインスリンの最初の標的器官であり、消化管から吸収され門脈に入った糖の最初の利用器官でもある。糖代謝は、糖を放出する肝臓と、その糖を利用する末梢組織とのバランスで恒常性が保たれている。

肝硬変症では50%以上に耐糖能異常を認めるが、食後や糖負荷試験後の高血糖が特徴である。これは、肝臓が食後に門脈に入るグルコースを貯蔵する機能を有することからも理解できる。空腹時の高血糖はもともと糖尿病を合併している可能性が高い。

最近、肝炎ウイルス感染、とくにC型肝炎ウイルス(HCV)感染におけるインスリン抵抗性が注目されて以来、肝臓の病態のみが糖尿病に寄与するのではなく、肝炎ウイルスの感染自体も糖尿病の発症に寄与していると考えられるようになった。以上の観点から、ここではHCV感染と糖尿病の関連を概説するとともに、HCV感染についても著者らの成績を中心に概説する。

33%に糖尿病の合併がみられ、これはHBV感染88例中12%に比較し有意に高率であることも報告されている¹⁾。わが国では、各務ら³⁾が糖尿病の合併率はHCV感染では707例中20.9%とHBV感染159例中11.9%に比較し有意に高率であり($p < 0.02$)、また、肝硬変症患者にかぎってみてもHCV感染では234例中30.8%でHBV感染51例11.8%に比較して有意に高率であったと報告している($p < 0.001$)。さらに、多変量解析では男性と肝硬変が慢性肝炎患者における糖尿病発症に関する有意な危険因子として抽出された。次いで、有意な危険因子とは認められなかったものの、HCV感染が抽出され、オッズ比でみるとHBV感染の1.6倍であった。

2000年の米国における1万人近い住民を対象とした研究で、HCV感染患者では2型糖尿病の危険性が高い(オッズ比3.77)ことが報告され、HCV自身による糖尿病誘発の可能性が強く考えられるようになってきた。さらにC型慢性肝炎260例の肝組織所見とインスリン抵抗性を検討した結果、肝線維化の程度が低くてもインスリン抵抗性が存在することから、HCV感染におけるインスリン抵抗性は肝病態の進行によるものではないことが明らかになった²⁾。

HCV感染と糖尿病の合併頻度

イタリアの大規模調査では、肝硬変患者1332例において、HCV感染例の23.6%、B型肝炎ウイルス(HBV)感染例の9.4%に2型糖尿病が存在することを明らかにしている¹⁾。また、ウイルス性慢性肝炎患者1,117例の後ろ向き研究では、糖尿病はHCV感染例の21%に認められ、HBV感染12%に比較し有意に高率で、かつ多変量解析からHCV感染と年齢のみが糖尿病の独立した予測因子であるとしている²⁾。さらにHCV感染45例中

HCV感染とインスリン抵抗性

動物モデルを用いて、HCVとインスリン抵抗性の直接的な関連性を証明されている。すなわち、HCVコア遺伝子トランジェニック・マウスの肝臓内において、インスリンシグナル伝達経路にかかわる、インスリン受容体基質(IRS)-1のチロシンリン酸化が障害されることで、肝原性のインスリン抵抗性が誘発されたとしている。さらにこのトランジェニック・マウスに高脂肪食を与えると糖尿病を発症したが、コントロール・マウスは発症しなかった²⁾。

HCV: hepatitis C virus / HBV: hepatitis B virus / TNF- α : tumor necrosis factor- α / PA: proteasome activator / NASH: non-alcoholic steatotic hepatitis / ES: late evening snack

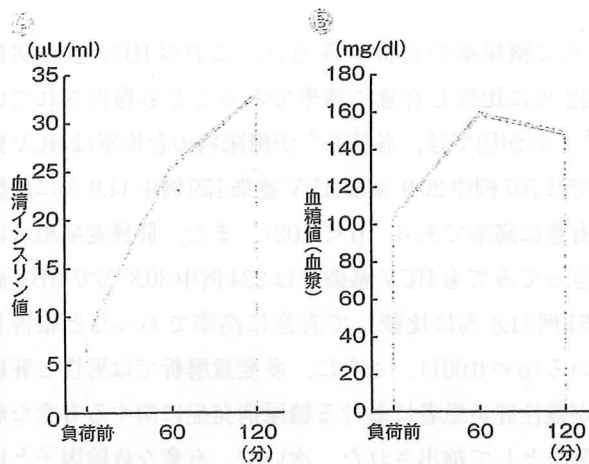


図1 食事負荷試験(クッキーテスト)によるインスリン値と血糖値
 A: AUC-Insulin (インスリン面積)
 インスリン抵抗性 > 110 mU/ml・hr
 B: AUC-Insulin × AUC-PG (血糖面積)
 インスリン抵抗性 > 22800 mU/ml・mg/dl・hr²

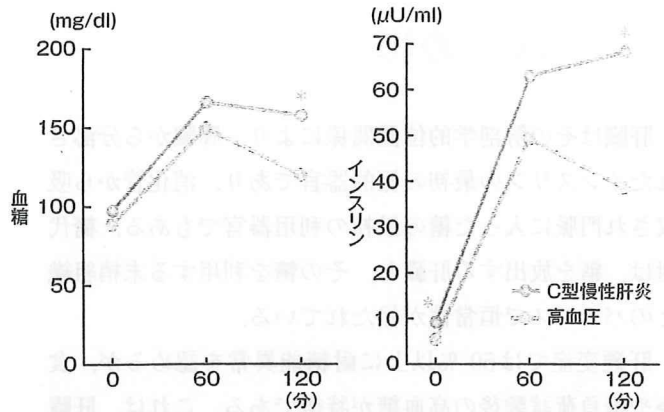


図2 非糖尿病C型慢性肝炎27例および非糖尿病高血圧27例における食事負荷試験(クッキーテスト)でのインスリン値および血糖値の推移の比較
 * P < 0.05 (C型慢性肝炎 vs. 高血圧)

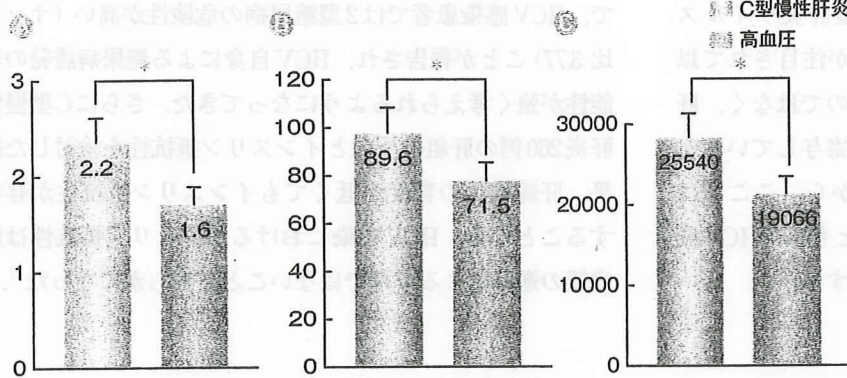


図3 非糖尿病C型慢性肝炎27例および非糖尿病高血圧27例におけるインスリン抵抗性の比較
 A: HOMA / B: AUC-IRI / C: AUC-IRI × AUC-PG
 * P < 0.05

著者らは糖尿病がないC型慢性肝炎患者27例に対して食事負荷試験(クッキー:糖質75g, 脂肪28.5g, 蛋白質7g, 計585Kcal)⁴⁾を経口投与し, HOMA-IRだけでなくインスリン面積(μU/ml・hr)をインスリン面積×血糖面積(μU/ml・mg/dl・hr²)を指標としてインスリン抵抗性を詳細に検討した(図1)。食事負荷試験におけるインスリン値は, 非糖尿病高血圧症27例が1時間目で上昇し, 2時間目では低下するのに比べ, C型慢性肝炎患者では, 2時間目も上昇傾向を示していた(図2)。HOMA-IRはC型慢性肝炎患者では2.2とコントロール(高血圧患者55例)の1.6に比較し有意に高値であった(p < 0.05)。インスリン面積ではC型慢性肝炎患者では89.6とコントロールの71.5に比較して有意に高値であり, インスリン面積×血糖面積もC

型慢性肝炎患者では25540で, コントロールの19066に比較して有意に高値を示した(p < 0.05)(図3)。

また, HCVコア蛋白量もHCV RNA量も種々のインスリン抵抗性の指標と有意な関連がみられるだけでなく, 高分子量アディポネクチンとは逆相関がみられ(r=0.40, p < 0.001)(図4), HCV感染とインスリン抵抗性との関連が強く示唆された⁴⁾。アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるが, HCVの増幅過程においてHCV RNAが脂肪滴の周囲に存在していることも報告されており, HCV感染者ではHCV自体がアディポネクチンの分泌を抑制し, インスリン抵抗性を示すのではないかと考えられる。また, このインスリン抵抗性が糖代謝の異常をきたすだけでなく, 肝臓の脂肪化や線維化を促進させ, その結果と

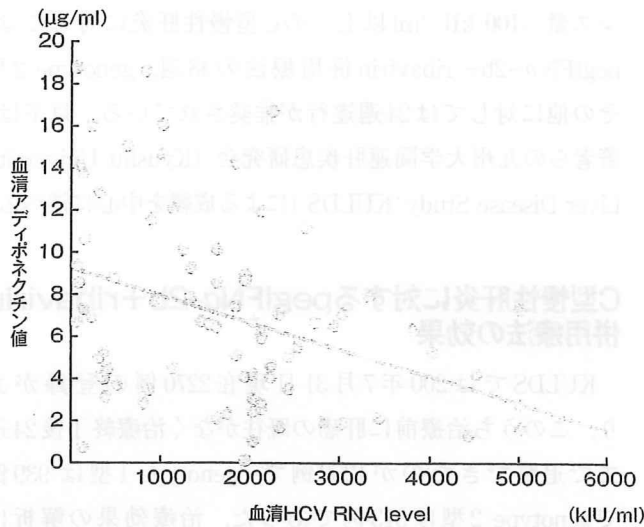


図27 C型慢性肝炎におけるHCV RNA量 (Amplisour HCV検出法) と高分子アディポネクチンとの関連
 ※ $P < 0.001$, $R = -0.40$

して肝臓の病態を進行させると考えられる(図25)。

また、前述のHCVコア遺伝子トランジェニック・マウスにTNF- α 抗体を接種し、インスリン抵抗性およびIRS-1のリン酸化の改善が認められたことから、TNF- α がHCVによるインスリン抵抗性に深くかかわっているとされている。著者らは、C型慢性肝炎患者ではTNF- α の産生が亢進していることをすでに報告しているが、最近、プロモーター活性を変化させるようなTNF- α 遺伝子プロモーター領域の変異が、インスリン抵抗性と関連することも証明され、さらに、HCVコア蛋白質と相互作用するPA28 γ をノックアウトしたトランジェニック・マウスにおいてはTNF- α 発現が正常化しインスリン抵抗性が消失しており、これもTNF- α がHCV感染におけるインスリン抵抗性に強く関与していることを示している。

○ C型肝炎ウイルス感染⁵⁾

わが国は世界的にみてもHCVの高浸淫国で、一般医療機関で実際に診療する慢性肝炎の50%、肝硬変の70%、肝癌の80%はHCV感染によるものである。衛生



図28 C型肝炎ウイルスの感染による肝臓癌化の経路

教育・環境の整ってきている現在では、新たなHCV感染はほとんどなくなってきているが、感染者の大部分が高齢者であることから、肝癌の著明な増加が想像されていた。実際、1970年ごろ、肝癌による年間死亡者数は約10000人であったが、この30年間に3倍に増加し、現在では34000人に達しており、悪性新生物の中では胃癌、肺癌、大腸癌とほぼ肩を並べている。

感染経路

母児間の感染率は約5%とされ、その際HCV RNA量の高い母親から感染する。また、夫婦感染は約3%と低い。感染機会の多い特殊浴場女性従業者のHCV抗体陽性率は6.2%と高く、また、男性同性愛者間でのHCV感染事例も多く報告されている。

以上のことを踏まえて、わが国におけるHCVの主な感染経路を知るために、HCV抗体陽性率が高い福岡県H村(19.7%)において疫学的検討を行った。その結果、1950~60年にかけてある医療機関に通院していた住民にHCV抗体陽性率が高いことが判明し、さらに、ここでは使用した注射器および針が十分に滅菌消毒されず

に、繰り返し使用されていたことが判明した。台湾でも non-disposable の注射針がC型急性肝炎の感染経路であったことが報告されている。わが国で disposable の注射器および針などが使用されはじめたのは1963年ごろであり、disposal 器材が一般の医療機関で使用されるようになったのは1995年ごろからである。

以上のことから、わが国におけるHCVの感染経路は母児間感染および夫婦間感染よりも、輸血を含む医療行為が主であったと考えられた。

C型肝炎ウイルス感染者の肝炎と肝癌発症

福岡県H村でのHCV RNA陽性306例について、年1回行なわれる肝機能検査の10年間の成績をまとめて検討すると、39.5%が肝機能持続正常例、41.5%が間欠異常例、19.0%が持続異常例であった。また、持続正常例には女性が多く、持続異常例には男性が多かった。

これらHCV RNA陽性例を12年間、肝癌発症について経過観察した。肝癌発症例数は、15.6%であった。肝機能持続正常群からは、5年目までには存在していなかったが、12年目までに74歳と80歳男性2例、1.4%が肝癌の発症がみられた。肝機能間欠異常群からは、5年目までに5.1%、12年目までに12.4%、肝機能持続異常群からは、5年目までに17.7%で、12年目までに27.8%の発症であった。肝機能異常群に有意に多くの肝癌発症がみられたことから、C型慢性肝炎における肝癌発症には、持続する炎症が重要な役割を果たしていると考えられた。

C型慢性肝炎に対する インターフェロン(IFN)療法⁶⁾

肝癌発症抑制のための有効な手段は、感染者からHCVを排除することであり、IFNはその原因療法の薬剤である。現在、IFN療法はウイルスの完全排除を目指す場合、平成18年度C型慢性肝炎の治療ガイドラインによれば、わが国の主流である genotype 1型かつ高ウイ

ルス量 (100 kIU/ml以上) のC型慢性肝炎に対しては、pegIFN α -2b+ ribavirin 併用療法の48週、genotype 2型その他に対しては24週遂行が推奨されている。以下は、著者らの九州大学関連肝疾患研究会 (Kyushu University Liver Disease Study: KULDS) による成績を中心に述べる。

C型慢性肝炎に対するpegIFN α -2b+ribavirin併用療法の効果

KULDSでは200年7月31日現在2270例の登録があり、このうち治療前に肝癌の既往がなく治療終了後24週まで追跡できたのが1252例で、genotype 1型は939例でgenotype 2型は313例であった。治療効果の解析はintention to treat解析 (中断例も含めた、全治療症例を対象とした解析)で行った。治療終了後24週以上経ても血中のHCVRNAが陰性であり、血清aminotransferase値も正常であったのを有効例とすると、有効率は、genotype 1型で40.7%、genotype 2型で79.6%であった。genotype 2型の有効率は高く、以前のIFN単独療法と大きくは変わらない成績であったが、genotype 1型に対する有効率は、従来のIFN単独療法あるいはIFN α -2b + ribavirin 併用療法に比較し、飛躍的な上昇した。

pegIFN α -2b+ ribavirin 併用療法で有効が得られる予測因子を多変量解析で検討した。genotype 1型では、男性、低年齢、低ウイルス量、血清アルブミン高値、血小板数高値、 γ GTP低値、空腹時血糖低値が、genotype 2型では治療歴がないことおよび低ウイルス量が抽出された。

著効を得るに必要な十分なpegIFN α -2bおよびribavirinの投与量

著者らのKULDSの成績から検討すると、genotype 1型に対するpegIFN α -2bの投与量が、48週間併用療法期間中の体重規定総投与量60%未満の場合での有効率は19.2%、規定総投与量60~80%の場合では35.4%で、いずれも規定総投与量80%以上の50.5%に比較して有意に低く、ribavirinの投与量が、体重規定総投与量60%未満の場合での有効率は25.7%で、規定総投与量60~80%の場合での50.0%および体重規定総投与量

80%以上での58.2%に比較し有意に低い成績であった。

genotype 2型では24週間併用療法期間中のpegIFN α -2bの体重規定総投与量の80%未満と80%以上では、66.7%と75.3%で差はなく、また、ribavirinについても規定総投与量の80%未満と80%以上では、74.0%と70.7%で差はなかった。

すなわち、genotype 1型に対しては十分な治療量が必要であり、pegIFN α -2bは体重規定総投与量の80%以上が必要であり、ribavirin量は60%以上が必要と思われる。

HCV RNA 陰性化遅延例に対する pegIFN α -2b + ribavirin 併用延長投与

pegIFN α -2b+ribavirin 併用療法開始後、血中HCVRNAが早く陰性化した例ほど有効率が高いことが判明した。すなわち、有効率は治療開始4週目に陰性化した例では86.5%、8週目陰性化例で68.4%、12週目陰性化例で52.1%、16週目陰性化例で33.3%、20週目陰性化例で18.2%、24週目陰性化例で25.0%、36週目陰性化例では0%であった。これをまとめてみると、12週目までに陰性化した例での有効率は68.9%と、12週目までに陰性化しなかった例の10.6%に比較し有意に高率であった($p < 0.0001$)。

以上のことからHCV RNA 陰性化が遅い例に対する治療の延長が議論され、現在、治療開始13週目から36週目までにHCV RNAが陰性化した、遅延HCVRNA 陰性化例に対しては、48週間の併用療法を72週まで延期することが保険適応となっている。しかし、長期のIFN療法は患者側にも全身倦怠感、食欲不振などの症状がみられるため、主治医としてはその延長期間の決定を迷う場合が多い。この延長期間の決定に、KULDSの症例での成績を参考にして検討すると、pegIFN α -2bはウイルス陰性化が最初にみられるまで投与した量の6倍以上、ribavirinは4倍以上となるように投与期間を設定すると高い有効率が得られることが判明した。

IFNの肝癌発症抑制効果

著者らはIFN投与患者の経過観察を行い、肝癌の発症

について前向きに調査した。観察期間平均5.7年での肝癌発症は、IFN α 投与群では260例中6.5%、 β 投与群では91例中4.4%で、福岡県H村の年齢を補正した肝機能持続異常群における5年の肝癌発症率17.7%に比較し低い値であった。とくに、ウイルスが持続的に陰性化した有効例や、肝機能が正常化した例に肝癌発症が少ない傾向であった。さらに、肝癌細胞株Huh7およびHepG2を用いたin vitroの著者らの実験では、IFNで処理した株のほうが、PBSで処理した株より発育が抑制されており、IFNの直接的な抗腫瘍効果も期待できる。

以上のことから、IFN療法によるHCVの持続的な排除が望めないような症例に対しては、肝癌発症抑制効果を期待して、IFNの少量長期投与が推奨されている。

インターフェロンと糖代謝異常

IFNは糖蛋白質であり、生体内で抗ウイルス作用の他に抗腫瘍作用、細胞増殖抑制作用、免疫調節作用などさまざまな生物活性を示すことが知られているが、すべてのIFNのin vivoでの影響が明らかになったわけではない。IFN治療はC型慢性肝炎患者に対する主要な抗ウイルス療法として広く普及しているが、それに伴いIFN投与による糖尿病の発症や増悪例が報告されている。

平成5年度厚生省難治性肝炎研究班によると糖尿病の発症およびその悪化は8810例中23例、0.26%に認められたと報告されているが、著者らのKULDSでの成績では、糖尿病悪化による治療中止例は1252例中1例、0.08%とほとんど認められなかった。この差は、平成5年のころはIFNの単独投与で、連日あるいは週3日の投与であったが、現在の治療はpegIFN α -2bの週1日投与とribavirinの連日経口投与であるためかもしれない。いずれにしても、HCV感染者に存在するインスリン抵抗性とIFNとの関連を無視することはできない。

IFNによる耐糖能異常の機序としては、①成長ホルモン、グルカゴン、副腎皮質ステロイドなどのインスリ

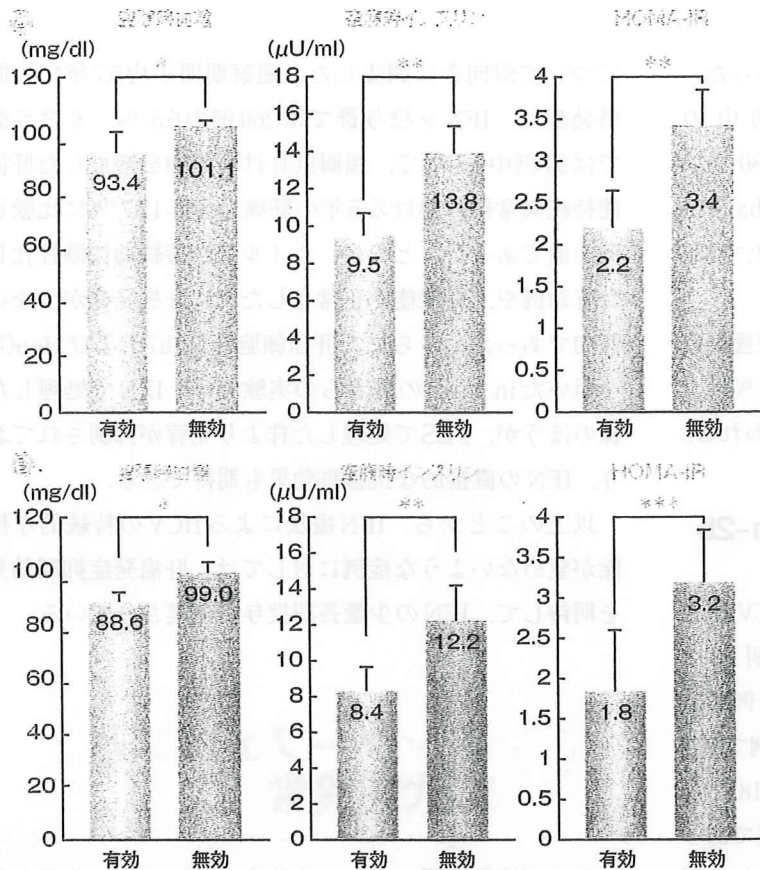


図6 C型慢性肝炎における pegIFN α -2b + ribavirin 併用療法の有効例および無効例空腹時血糖、インスリン値およびHOMA-IR

A: genotype 1型(有効62例, 無効41例, 合計103例)
 * P=0.0258 / ** P<0.0001
 B: genotype 2型(有効37例, 無効7例, 合計103例)
 * P=0.1230 / ** P=0.0561 / *** P=0.0776

ン拮抗ホルモンの増加によるインスリン抵抗性の増大, ②抗 glutamic acid decarboxylase 抗体, あるいは islet cell antibody などの自己抗体の出現に伴う自己免疫機序を介したインスリン分泌能の低下, ③肝臓や末梢組織でのインスリン感受性の低下, ④インスリン・クリアランスの増加, などが考えられている⁷⁾. なお, IFN 治療後に1型糖尿病を発症した例が報告されているが, おそらく IFN により膵島 β 細胞のクラス I MHC の発現上昇を契機として, 自己免疫が誘導されると推測される.

HCV 感染者では潜在的に糖尿病あるいはインスリン抵抗性があるため, IFN 治療中に糖尿病の顕在化あるいは増悪がみられることがあるため, 治療前にブドウ糖負荷試験や食事負荷試験を行い, 患者の耐糖能を把握していることは意義あることと考えられる.

C型慢性肝炎におけるインスリン抵抗性と pegIFN α -2b+ribavirin 併用療法の効果

インスリン抵抗性は IFN 治療に対する反応性にも影響を与えるという報告がなされている. 肝臓の脂肪化は抗ウイルス治療効果においてマイナス因子であることは 1996 年に最初に報告され, 最近の研究で治療前の HOMA-IR と有効率が逆相関することが示された. 著者らも C 型慢性肝炎に対する pegIFN α -2b + ribavirin 併用療法の効果とインスリン抵抗性との関連を検討した. genotype 1 型 103 例では, 有効 62 例の平均空腹時血糖は 93.4 mg/dl, 空腹時インスリンは 9.5 μ U/ml, HOMA-IR は 2.2 で, 無効 41 例での平均空腹時血糖 101.1 mg/dl, 空腹時インスリン 13.8 μ U/ml, HOMA-IR 3.4 に比較し有意に低値であった(それぞれ, $p < 0.05$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$) (図6-A).

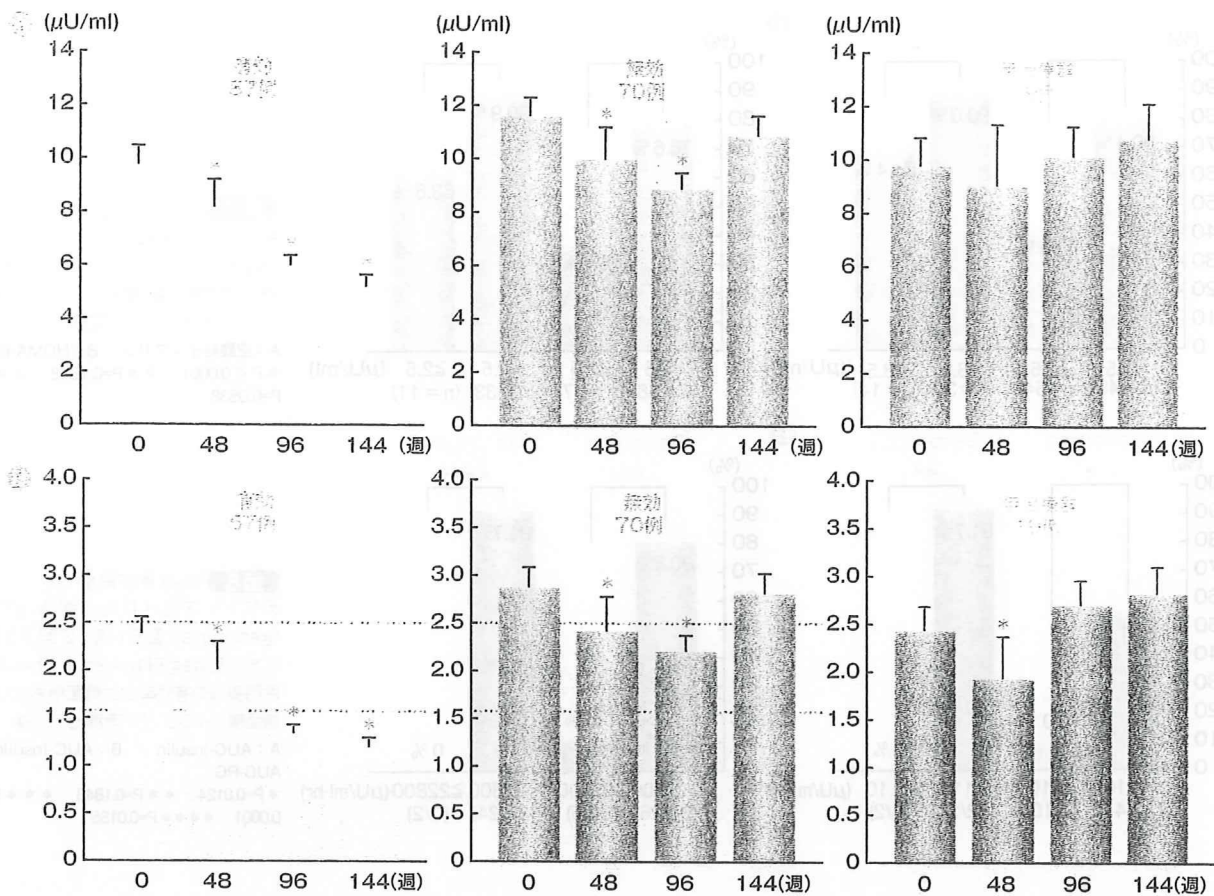


図9 C型慢性肝炎における pegIFN α -2b + ribavirin 併用療法後 127 例（有効 57 例、無効 70 例）および無治療 19 例のインスリン抵抗性の推移の推移

A: 空腹時インスリン値の推移 (*P < 0.05: 登録時と比較)
 B: HOMA-IR の推移 (*P < 0.05: 登録時と比較)

肝炎におけるインスリン抵抗性はIFN療法に対しては負の因子であることが明確となった。また、genotype 1型のC型慢性肝炎はgenotype 2型に比較してインスリン抵抗性が強いと考えられた。これらの結果から、genotype 1型のHCV感染者ではウイルス因子のみならず併存するインスリン抵抗性がIFN治療への反応不良を誘導している可能性がある。最近、インスリン抵抗性が動脈硬化のみならず、全身における炎症や線維化の増悪因子であることがいわれているが、同様にC型慢性肝炎での肝臓の脂肪化あるいは線維化の進展にもインスリン抵抗性が関連していることも考えられる。

さらに、著者らはHCVが完全に排除された有効例では空腹時インスリン値の低下 (図9-A) あるいはHOMA-IRの改善がみられ、インスリン抵抗性の改善を認めたが (図9B)、さらに肝細胞内のインスリン受容体出現が増加したことも報告されている。

インスリン抵抗性や肝臓の脂肪化が慢性肝炎の進行に正の影響を与えるということは、結果として肝臓の発症にも促進的に作用するということが考えられる。非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と肝臓の関係を考えて、より直接的に肝臓発症に作用している可能性も考えられる。



肝臓病と糖尿病治療



おわりに

肝硬変患者の多くは糖脂質の代謝異常を呈し、蛋白質・エネルギー低栄養状態にあるため、糖尿病合併例でも、1日のカロリー摂取量の制限は過度にならないように注意する(25~30Kcal/標準体重Kg/日)。肝硬変における耐糖能障害では、肝予備能低下や肝外血管シャントなどの影響で、進行すると食後高血糖と早朝空腹時低血糖を呈することが典型的である。このため3食のカロリーを少しずつ減らして(総カロリー量を超過しないことが重要)、就寝前に炭水化物を中心とした200Kcal程度の軽食(LES)を摂ることが推奨されている。このような食事の分割は食後高血糖にも好影響である。低アルブミン血症を伴う蛋白低栄養患者には、LESとして分岐鎖アミノ酸製剤が有用であるが、肝硬変患者では運動により門脈血流量が低下し、肝機能をさらに悪化させる可能性があり、とくに非代償性肝硬変患者では控える。

また、重症肝疾患患者では薬物の代謝障害や肝毒性のため、薬物使用が問題となる場合がある。インスリン抵抗性を示す場合は、インスリン感受性改善薬(ピオグリタゾン)やビグアナイド剤(メトホルミン)が有効であるが、メトホルミンは乳酸の分解能を減弱させるため、肝予備能の低下した患者に対しては乳酸アシドーシスが懸念される。スルホニルウレア剤は、肝予備能に問題がなければ使用されるが、肝硬変症例では、肝内グリコーゲン減少のため遷延性低血糖が副作用として懸念され、原則的に使用しない。肝硬変患者では、非代償性肝硬変だけでなく代償性でもインスリン療法、とくに即効性インスリンの毎食前投与が勧められている。

糖尿病のコントロールの指標として、一般的にHbA_{1c}やグリコアルブミンが用いられるが、肝硬変では赤血球寿命短縮(主に脾機能亢進による)のためHbA_{1c}は低値となり、グリコアルブミンはアルブミン代謝の影響を受け上昇傾向となるため、その解釈には注意を要する⁸⁾。

HCV感染はインスリン抵抗性を惹起し、糖尿病を合併するだけではなく、感染している肝臓の線維化を促進する。C型慢性肝炎の原因療法としてIFN療法は有効であるが、わが国の主流であるgenotype 1型はウイルス量も多くインスリン抵抗性を示すため有効率が低い。

わが国の大部分のC型慢性肝炎患者は高齢化を迎えており、肝癌発症だけでなく、インスリン抵抗性もあることから生活習慣病の合併についても注意を払わなければならない。

文献

- 1) 金子能人・高橋理論・種市春仁ほか(2002) C型肝炎と糖尿病【日本臨牀60(増刊号10)】、633-6.
- 2) 堀 武也・小池和彦(2008) C型肝炎と糖尿病【臨床消化器内科】23, 727-31.
- 3) 各務伸一・奥村明彦(2008) C型肝炎における糖代謝【肝胆膵 56】、45-9.
- 4) Furusyo N et al., Hepatol Res.37:1052-61.
- 5) 林 純・古庄憲浩(2008) ウイルス感染症の現況と対策:HCV【臨牀と研究】85, 695-700
- 6) 林 純・古庄憲浩・梶原英二ほか(2008) C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法【臨牀と研究】85, 996-1002
- 7) 笹岡利安(2002) インターフェロン治療による耐糖能異常【日本臨牀(増刊号7)】60, 760-5.
- 8) 永瀬正法(編)(2009年刊行予定) 合併症の治療:肝疾患【糖尿病治療ハンドブック】:医学出版

プロフィール

林 純 (はやし じゆん)

- 1949年 生まれ
- 1975年 東邦大学 医学部 卒業
九州大学 医学部 第1内科 入局
- 1982年 北九州市立 門司病院 内科
- 1986年 福岡通信病院 内科
- 1988年 九州大学病院 総合診療部 立ち上げに参加(現在 総合診療科)
- 1989年 同助教授
- 2001年 九州大学大学院 感染環境医学分野 および 総合診療部 教授
- 2002年 九州大学病院 臨床教育研修センター長, 感染制御部 部長
- 2005年 九州大学病院 病院長補佐
- 2006年~現在 東邦大学 医学部 客員教授(併任)



HCV患者の変遷と疫学

林 純・古庄 憲浩・澤山 泰典 九州大学病院総合診療科

Key words: HCV感染, 一般住民, 血液透析患者, HCV/HTLV-1重複感染

はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)の塩基配列が明らかになり,1992年には一般医療機関でもHCVに対する抗体が測定されるようになった。その結果,わが国は世界的にみてもHCVの感染率が高いことが判明し,さらに一般医療機関で実際に診療する慢性肝炎の50%,肝硬変の70%,肝癌の80%はHCV感染によることも判明した¹⁾。当初,その感染経路の主なもの,輸血および血液製剤によるものということであった。以上のことを踏まえて,日本赤十字社血液センターでは献血による血液に対して,HCV抗体のスクリーニング検査をいち早く取り入れ,さらには献血者が感染初期の場合血液中にHCV抗体は検出されないがウイルスは存在するというwindow periodへの対策として,プール血清にてHCVの遺伝子検査(polymerase chain reaction)も行うようになり,供血される血液からHCVが徹底的に排除されるようになった。その結果,1960年代には輸血を受けた患者の50%以上は肝炎を発症するといわれていたが,現在,輸血後肝炎はほとんどみられなくなった。

また,輸血を受けていないHCV感染者も多く存在しているが,それらについては不十分な

消毒であった注射器および注射針の再使用などの医療行為による感染であったことが種々の疫学調査から明らかになり,わが国のHCV感染の主流であると考えられるようになった²⁾。その結果,医療器具の消毒法の改善およびdisposableの医療機器の使用が推奨され,新たなHCV感染は激減した。実際に,厚生労働省がまとめた地方自治体の健診によるHCV感染率は,2002年1,298,746例中1.6%,2003年1,830,270例中1.3%,2004年1,618,751例中1.0%,2005年1,527,813例中0.9%,2006年1,734,195例中0.8%と,年々減少している。

一方,すでに感染している者が癌年齢になることから,わが国では肝癌の著明な増加が想像されていた。実際,1970年頃,肝癌による年間死亡者数は約10,000人であったが,この30年間に3倍に増加し,現在では34,000人に達しており,悪性新生物の中では胃癌,肺癌,大腸癌とほぼ肩を並べている。以上のことから,肝癌防止対策を含めたインターフェロン(interferon:IFN)療法が注目されてきた³⁾⁴⁾。IFN療法は唯一の原因療法であり,単独療法からribavirin併用療法へ,さらには週1回の投与でIFNの血中濃度が維持されるpegylated(PEG)IFN α とribavirinの併用療法が主流となっている⁵⁾⁶⁾。

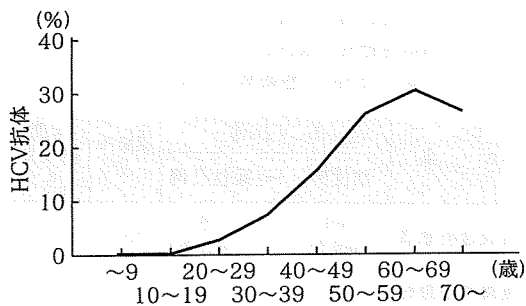


図 1 1993 年の福岡県星野村一般住民における HCV 抗体の年齢別頻度

本稿では一般住民および透析患者における HCV 感染の推移, HCV 感染者の経過など著者らの研究成果を中心に述べる。

I. 感染経路

HCV の家族内感染については, 母児間の感染率は約 5% とされ, その際 HCV RNA 量の高い母親から感染するとされている。また, 夫婦間感染は HCV の遺伝子解析から約 3% と低い。しかし, 感染機会の多い特殊浴場女性従業者の HCV 抗体陽性率は 6.2% と高く⁷⁾, また, 男性同性愛者間での HCV 感染事例も多く報告されている。

以上のことを踏まえて, 本邦における HCV の主な感染経路を知るために, HCV 抗体陽性率が高い福岡県星野村 (2,049 例中 19.7%) (図 1)²⁾ において疫学的検討を行った。その結果, 1950~1960 年にかけて某医療機関に通院していた住民に HCV 抗体陽性率が高く, さらに, そこでは使用した注射器および針が十分に滅菌消毒されずに, 繰り返し使用されていたことが判明した。台湾でも non-disposable の注射針が C 型肝炎の感染経路であったことが報告されている。本邦で disposable の注射器および針などが使用され始めたのは 1963 年頃であり, disposable 器材が一般の医療機関で使用されるようになったのは 1995 年頃からである。

以上のことから, 本邦における HCV の感染経路は母児間感染および夫婦間感染よりも, 輸

血を含む医療行為が主であったと考えられた。

II. 一般住民の最近の HCV の感染状況の推移

前述した福岡県星野村 (図 1) において, 1993 年での HCV 抗体陽性率は 50 歳以上では 25% 以上を示しているが, 年齢が若いほど低下し, 19 歳以下には HCV 抗体陽性者は存在していなかった。すなわち, B 型肝炎ウイルスの発見を契機に 1970 年頃より, 血液由来ウイルスに対する衛生観念が発達し, HCV 感染は減少の一途を辿っていると思われる。さらに, 著者らは 1993 年の調査で HCV 抗体が陰性であった 1,351 例について追跡調査を 2003 年まで行ったが, 新たな HCV 感染者は 2 例 (70 歳および 74 歳女性) のみであった。この 2 例はいずれも某医療機関で下部消化管内視鏡検査 (生検を含む) を受けていた。C 型肝炎患者の大腸ポリープ摘出術に用いた内視鏡で検査を受けた 1 組の夫婦が, HCV に感染し急性肝炎を発症した事例が米国で報告されている⁹⁾。著者らの症例も他に感染機会などが無いことから, 同様な感染経路の可能性も考えられた。いずれにしても, 日本赤十字社血液センターでのスクリーニング体制の改善, disposable 器材の普及などから新たな HCV 感染は著明に減少していると思われる。しかし, 欧米では薬物乱用者での注射器の廻し打ちによる感染が多く報告されており⁹⁾, わが国でもこのような感染経路による感染が散見されている。

また, 著者らが継続調査を行っている長崎県壱岐市では, 1996~1999 年における 30 歳以上の HCV 抗体陽性率は 17.6% で, HCV 抗体陽性者のうち HCV RNA 陽性は 76.7% であった¹⁰⁾。すなわち 30 歳以上の HCV RNA 陽性率は 13.5% であったが, 2005 年の HCV RNA 陽性率は 2.7% と激減していた¹¹⁾。この減少の原因として, この地域では著者ら九州大学病院総合診療科が 1993 年より行政および医師会と連携して, HCV 感染者の掘り起こしおよび感染者の肝機能検査を中心とした健康管理を行って

きた結果、ほとんどの感染者が医療機関を受診し管理されているため、今回の検診に参加しなかったことが判明した。研究機関である大学病院と地域医療機関および行政が協力した啓蒙活動により、一般住民に HCV 感染の重要性が理解された結果と考えられた。

III. 血液透析患者における HCV 感染

福岡県および佐賀県の 6 施設の血液透析患者 113 例の HCV 抗体陽性率は 30.4% (20.0~34.9%) と高率であった。このうち輸血歴のない 113 例の HCV 抗体陽性率は 22.1% で、透析期間と比例して陽性率は上昇していた。すなわち、透析期間が 2 年以内では 12.2%, 2~4 年で 16.2%, 5~9 年で 28.6%, 10 年以上で 57.1% であった¹²⁾。この 6 施設のうちの 1 施設から HCV 感染撲滅のため感染経路を明確にしてほしいとの要望が出され、著者らは同施設の患者について肝機能検査だけでなく HCV 抗体も頻繁に測定することにした。その結果、この透析施設での 1989~1998 年の HCV 感染率は 15.4% (年間感染率 1.711%) で、菊池ら¹³⁾の報告の 940 施設 49,026 例中の年間感染率 2.2% に近い成績であった。また、この透析施設は前述の福岡県星野村の 1993~2003 年の感染率 0.26% (年間感染率 0.023%) に比較し有意に高率であった ($p < 0.001$, リスク比 59.1, CI: 14.1~46.8) (表 1)。

その後のこの透析施設の経過観察の中で、HCV 感染者の透析後の透析液には HCV RNA

表 1 血液透析施設患者 (1989~1998 年) および福岡県星野村一般住民 (1993~2003 年) における新たな HCV 感染率の比較

対 象	HCV 抗体		感染率 %	年間 感染率 %
	陰性例	→ 陽性化例		
血液透析患者 (1989 年)	169	26 (1998 年)	15.4	1.711
福岡県星野村 一般住民 (1993 年)	769	2 (2003 年)	0.26	0.023

が存在していることから¹⁴⁾、透析液が流れる管とダイアライザーとの接合部位の洗浄などを注意していたが、HCV 感染者の新たな発生は依然と続いていた。2000 年に同時に 5 例の C 型急性肝炎の発症が認められた。Genotype はいずれも 1 型であった。当時のこの施設で血液透析を受けている患者は 239 例であり、HCV RNA 陽性例は 59 例、24.7% で、このうち genotype が 1 型であったのが 42 例、71.2% であった。HCV の遺伝子学的解析で、このうちの 1 例と C 型急性肝炎 5 例がほぼ同一と判定された。前者は午前中に後者は同じ日の午後に透析を受けていることが判明し、午後の患者のための準備は午前中に行われ、ヘパリン+生理食塩水を作製する際に、誤って前者の血液で汚染されていた生理食塩水のアンフルから使用された¹⁵⁾。この原因として、この生理食塩水のアンフルがリキャップできるために起こったこと、汚染されたものを運ぶ導線が長く、また、汚染されたものを置くテーブルと、種々の薬剤

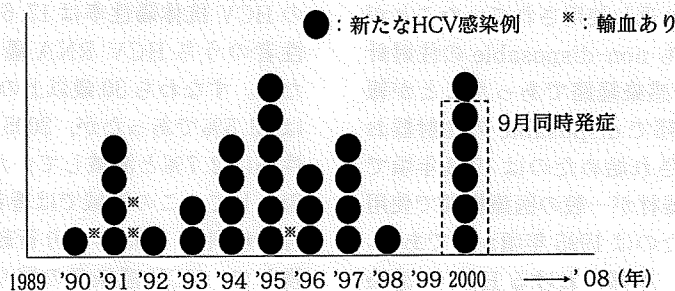


図 2 某透析施設における新たな HCV 感染例の推移

表 2 1992～1995年のIFN α / β 単独療法と2003～2008年のPEG-IFN α -2b+ribavirin併用療法の対象患者の年齢分布

年齢 (歳)	1992～1995年		2003～2008年	
	患者数	(%)	患者数	(%)
≤39	76	21.0	111	8.9
40～49	88	24.3	199	15.9
50～59	113	31.2	418	33.4
60≤	85	23.5	523	41.8
合計	362	100	1,251	100

を準備するテーブルが近かったことが考えられた。

以上のことを踏まえて、各透析ベッドの下に廃棄ボックスを設置し、薬剤の調整は別の部屋で行うことを指導した。その結果、現在まで新たなHCV抗体陽性者は出現しておらず、この透析施設の院内感染に対する関心とたゆまざる努力の成果と考えられる(図2)。

IV. HCV感染患者の推移

1. IFN治療患者の推移

わが国ではC型慢性肝炎に対して1992年にIFN療法が保険適応になり、非A非B型肝炎と呼称された時代からの患者を中心に治療が開始された。1992～1995年に著者らが天然型IFN α あるいは β を投与したC型慢性肝炎患者362例³⁴⁾の年齢分布は、39歳以下が21.0%、40～49歳が24.3%、50～59歳が31.2%、60歳以上が23.5%であった。著者らを含む九州大

学関連肝疾患研究会(Kyushu University Liver Disease Study: KULDAS)の多施設共同研究で2003～2008年⁶⁾に登録されたPEG-IFN α -2b+ribavirin併用療法の患者数は1,251例で、年齢分布は39歳以下が8.9%、40～49歳が15.9%、50～59歳が33.4%、60歳以上が41.8%であり、49歳以下での治療例が有意に減少し($p < 0.001$)、逆に60歳以上では有意に増加していた($p < 0.001$)(表2)。池田¹⁶⁾も同様な報告をしており、これがわが国の現状と考えられるが、高齢者はIFN療法に対する認容性も低く、有効率が低いことが問題となっている⁵⁾⁶⁾。

2. IFN未治療HCV感染者からの肝癌発症

福岡県星野村でのHCV感染について、年1回行われる肝機能検査の10年間の成績をまとめて検討すると、40%が肝機能持続正常例、40%が間欠異常例、20%が持続異常例であった¹⁷⁾。この411例をさらに10年間、肝癌発症について経過観察した。肝癌発症例数は、64例、15.6%であった。肝機能持続正常群からは、5年目までに0例、10年目までに74歳と80歳男性2例、1.4%であったが、肝機能間欠異常群からは、5年目に5.1%、10年目までに12.4%で、肝機能持続異常群からは、5年目までに17.7%で、10年目までに27.8%であった(図3)。肝機能異常群に有意に多くの肝癌発症がみられたことから($p < 0.0001$)、C型慢性肝炎における肝癌発症には、持続する炎症が重要な役割を果たしていると考えられた¹⁸⁾。また、肝機能が正常であっても、高齢のHCV感染者は肝癌の発

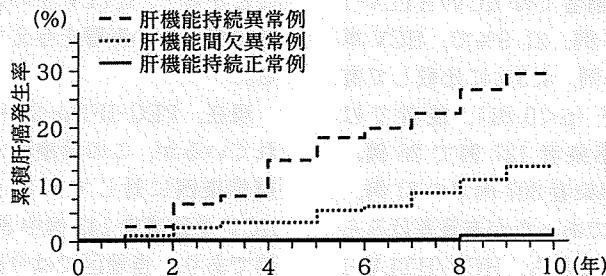


図 3 福岡県星野村におけるHCV感染例(IFN未治療例)の推定累積肝癌発症率(1993～2005年)

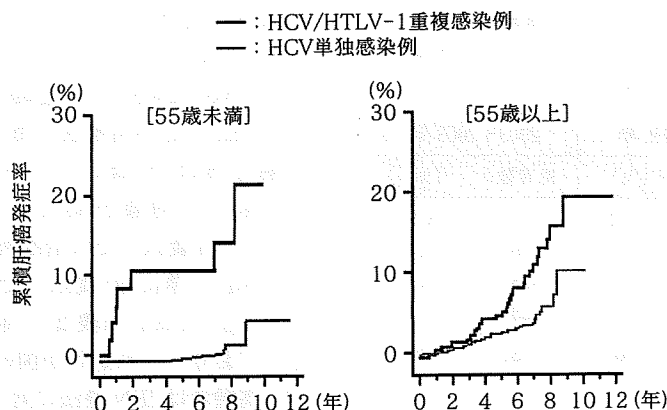


図4 長崎県壱岐市におけるHCV/HTLV-1重複感染例とHCV単独感染例の推定累積肝癌発症率の比較(1996~2002年)

症があることも理解された。一方、IFN 単独療法は肝癌発症抑制効果があると報告されているが¹⁹⁾²⁰⁾、肝機能持続異常群で IFN 単独療法を受けた 56 例中の肝癌発症率は 12 例、21.4%とやや低率であった。

福岡県を含む九州では、成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の高浸淫地区であるが、HCV 感染者に HTLV-1 が重複感染すると、HCV 単独感染に比較して、肝癌の発症頻度が高く、また、若年で発症する傾向がみられることが、著者らの調査で判明した。すなわち、長崎県壱岐市における継続調査では、10 年間の肝癌発症率は HCV/HTLV-1 重複感染者 159 例では 33 例、20.7%で、HCV 単独感染者 491 例での 39 例、7.9%に比較して有意に高率であった ($p < 0.001$)。これを 45 歳以下の年齢から観察できた例と、55 歳以上の年齢から観察できた例に分けて検討した。前者では HCV/HTLV-1 重複感染者 32 例では 6 例、21.9%で、HCV 単独感染者 184 例での 8 例、4.3%に比較して有意に高率であったが ($p < 0.01$)、後者では HCV/HTLV-1 重複感染者 127 例で 26 例、20.5%で、HCV 単独感染者 307 例での 31 例、10.1%に比較して高率であったが有意差はみられなかった (図 4)。すなわち、HCV/HTLV-1 重複感染例では HCV 単独感染例より肝癌の発症の危険性高く、特に若年者からの発症がある

ことが判明した。

また、HCV/HTLV-1 重複感染例では IFN 単独療法の有効率が有意に低かったため⁹⁾、IFN 単独療法の重複感染例に対する肝癌発症抑制効果についても検討した。肝癌発症率は IFN 療法を受けた重複感染 46 例では 13 例、28.3%で、IFN 療法を受けなかった 113 例中 20 例、17.7%に比較し高率であったが有意差はなかった。IFN 投与例のうち治療後 ALT 値が正常化した 13 例では 1 例、7.7%であったが、正常化しなかった 33 例では 36.4%と有意差はないものの高率であった。HTLV-1 が HCV に重複感染すると不利な状況に働く機序の詳細は不明であるが、HTLV-1 感染細胞から未感染細胞に感染する際には、細胞表面の gp46 を介して行われるが、肝病態が進行しているほど、この gp46 に対する抗体の出現頻度が高く、抗体価も高いことから¹⁰⁾、HTLV-1 の外被蛋白の発現が肝病態に何らかの影響を与えているものと考えられる。

現在、PEG-IFN α -2b+ribavirin 療法が行われているが、この治療法では HCV/HTLV-1 重複感染例に対しても 34 例中 20 例、58.8%と HCV 単独感染 142 例中 80 例、56.3%とほぼ同等であり、当地区では今後は肝癌発症が減少するものと思われる。

おわりに

現在のところ、わが国では新たな HCV 感染者は少なく、また、IFN により HCV が完全に排除される例も多くみられるようになり、今後、欧米のように薬物乱用者の増加などがなければ、HCV 感染者自体は減少していくと思われる。しかし、一方では HCV 感染者の高齢化が進んでいくことが問題と考えられる。高齢 HCV 感染者は IFN 療法の有効性が低く、肝癌発症例のリスクが高いため、その対策や対応を検討するべきと思われる。

九州地区では HTLV-1 と HCV の重複感染例もみられるため、その管理には十分な注意が必要である。

文 献

- Hayashi J, Hirata M, Nakashima K et al : Hepatitis C virus is a more likely cause of chronic liver disease in the Japanese population than hepatitis B virus. *Fukuoka Acta Med* 82 : 648-654, 1991.
- Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K et al : Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 89 : 794-799, 1995.
- Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K et al : Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 158 : 177-181, 1998.
- Furusyo N, Hayashi J, Ohmiya M et al : Differences between interferon- α and β treatment for patients with chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 44 : 608-617, 1999.
- Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K et al : Association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients : A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 23 : 1094-1104, 2008.
- 林 純, 古庄憲浩, 梶原英二 他 : C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2b とリバビリン併用療法の臨床成績. *消化器科* 49 : 2009 (印刷中).
- 澤山泰典, 林 純, 岸原康浩 他 : Commercial sex workers (CSW) および STD 患者における HCV および HBV 感染と梅毒疾患. *日性感染症会誌* 8 : 116-121, 1997.
- Bronowiki JP, Vanard V, Botte C et al : patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 337 : 237-240, 1997.
- Amin J, Law MG, Bartlett M et al : Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection : a large community-based linkage study. *Lancet* 368 : 935-945, 2006.
- Kishihara Y, Furusyo N, Kashiwagi K et al : Human T lymphotropic virus type 1 infection influences hepatitis C virus clearance. *J Infect Dis* 184 : 1114-1119, 2001.
- Takeoka H, Furusyo N, Toyoda K et al : Antibody to the human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) envelope protein Gp46 in patients co-infected with HCV and HTLV-1. *Am J Trop Med Hyg* 77 : 192-196, 2007.
- Hayashi J, Nakashima K, Noguchi A et al : Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Am J Epidemiol* 134 : 651-657, 1991.
- 菊池 勘, 秋葉 隆 : 透析患者における HCV 感染. *肝胆膵* 43 : 747-753, 2001.
- Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K et al : Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients : a prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol* 96 : 1592-1600, 2001.
- Furusyo N, Kubo N, Nabeshima H et al : Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 25 : 584-590, 2004.
- 池田健次 : 60 歳以上の高齢者 C 型肝炎の実態と治療. *消化器科* 42 : 478-483, 2006.
- Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K et al : Hepatitis C viral quasispecies and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 25 : 697-701, 1997.
- Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I et al : A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis* 181 : 1523-1527, 2000.
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al : Randomized trial of effects of interferon- α on incident of hepatocellular carcinoma in chronic

特集II C型慢性肝炎のペグインターフェロンとリバビリン療法の治療成績と投与の工夫

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンα-2bとリバビリン併用療法の臨床成績*

林 純¹⁾ 古庄憲浩¹⁾
 梶原英二²⁾ 中牟田 誠³⁾
 丸山俊博⁴⁾ 高橋和弘⁵⁾
 佐藤丈顕⁶⁾ 野村秀幸⁷⁾
 田邊雄一⁸⁾ 古藤和浩⁹⁾

Key Words: chronic hepatitis C, pegylated interferon α-2b, ribavirin, insulin resistance

表1 本論文において対象としたpegIFNα-2b+ribavirin併用療法を受けたC型慢性肝炎1,252例の背景

項目	Genotype 1型	Genotype 2型
性別(男/女)	496/443	152/161
年齢(歳)	58	52
BMI(kg/m ²)	23.2	22.6
Grading(A) (1/2~3)	171/373	85/116
Staging(F) (0~1/2~4)	246/309	129/82
前IFN治療歴(無/有)	625/311	238/72
HCV RNA量 (log IU/ml)	6.6	6.5
CL/F(l/時)	11.5	12.3
ALT値(IU/l)	61	55
γ-GTP値(IU/l)	43	32
白血球値(μl)	4,875	4,920
Hb(g/dl)	13.9	13.9
血小板値(×10 ⁴ /μl)	15.6	17.8
アルブミン値(g/dl)	4.1	4.2
空腹時血糖値(mg/dl)	95	91

はじめに

わが国は世界的にみてもC型肝炎ウイルス(HCV)の高浸淫国であり、感染者は150~200万人いると推定されている。その60%以上は程度の差こそあれ慢性肝疾患に罹患していると考えられ、また、C型肝炎患者は年間5~6%に肝癌を発症することが判明している¹⁾。HCV感染者が癌年齢に達してきた現在、わが国における肝癌による年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から、この30年間に3倍に増加し、現在では34,000人に達し、悪性新生物の中では胃癌、肺癌とほぼ肩を並べている。

肝癌発症抑制のためのもっとも有効な手段は感染者からHCVを排除することと考えられ、インターフェロン(interferon; IFN)はその唯一の原因療法の薬剤である。本稿では、2002年から保険適応となったpegIFNα-2b+ribavirin併用療法の臨床成績について、著者らの九州大学関連肝

数値は中央値(範囲)で表記している。

疾患研究会(Kyushu University Liver Disease Study; KULDS)による大規模多施設共同研究の成績を中心に述べる。

* Pegylated interferon α-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C.

¹⁾ Jun HAYASHI, M.D. & Norihiro FURUSYO, M.D.: 九州大学病院総合診療科(〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1); Department of General Internal Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812-8582, JAPAN

²⁾ Eiji KAJIWARA, M.D.: 新日鐵八幡記念病院消化器科

³⁾ Makoto NAKAMUTA, M.D.: 国立病院機構九州医療センター消化器内科

⁴⁾ Toshihiro MARUYAMA, M.D.: 北九州市立医療センター内科

⁵⁾ Kazuhiro TAKAHASHI, M.D.: 国家公務員共済組合連合会浜の町病院肝臓内科

⁶⁾ Takeaki SATO, M.D.: 国立病院機構小倉病院内科

⁷⁾ Hideyuki NOMURA, M.D.: 国家公務員共済組合連合会新小倉病院肝臓内科

⁸⁾ Yuichi TANABE, M.D.: 福岡市民病院内科

⁹⁾ Kazuhiro KOTO, M.D.: 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科

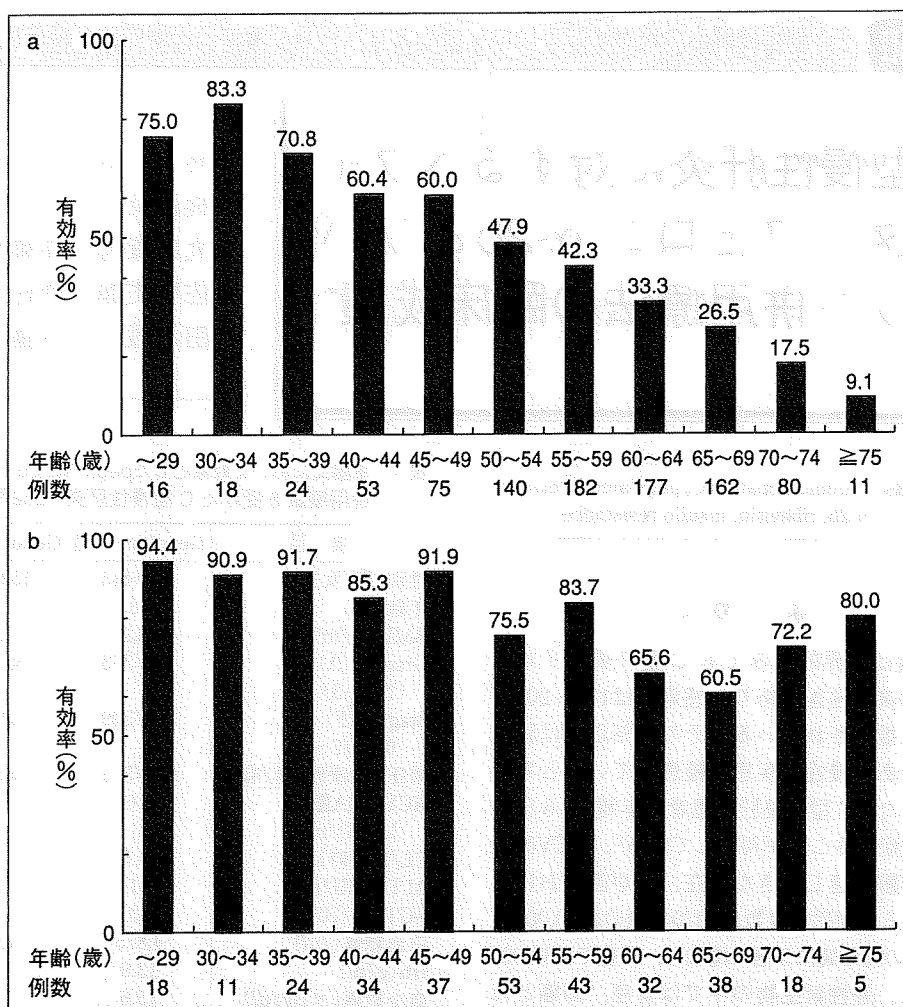


図1 C型慢性肝炎における5歳間隔の年齢別のpegIFN α -2b+ribavirin併用療法の有効率
a: genotype 1型 939例, b: genotype 2型 313例。

PegIFN α -2b+ribavirin 併用療法による治療成績

KULDSでは2008年7月31日現在2,270例の登録があったが、このうち治療前に肝癌の既往がなく治療終了後24週まで追跡できたのが1,252例で、genotype 1型は939例でgenotype 2型は313例であった(表1)。治療期間は2007年3月に厚生労働省治療標準化に関する臨床研究から発表されたウイルス排除を目的とした「C型慢性肝炎の治療ガイドライン」に沿って、genotype 1型かつ高ウイルス量には48週間、genotype 2型その

他には24週間の治療期間とした。治療効果の解析はintention to treat解析(中断例も含めた、全治療症例を対象とした解析)で行った。治療終了後24週以上経ても血中のHCV RNAが陰性であり、血清aminotransferase値も正常であったのを有効例とすると、pegIFN α -2b+ribavirin併用療法による有効率は、genotype 1型では40.7%で、genotype 2型で79.6%であった。著者らが以前まとめた天然型IFN α 単独療法の成績では、genotype 1型は224例中16.5%、2型は87例中50.6%であったが²⁾、いずれも今回のpegIFN α -2b+ribavirin併用療法が有意に優れた成績であった。

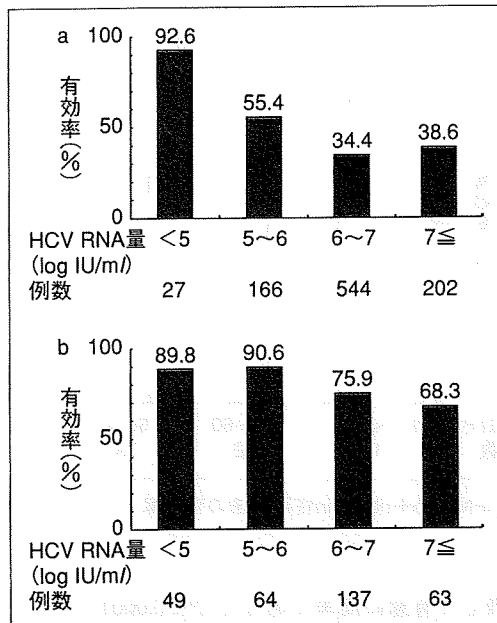


図2 C型慢性肝炎におけるウイルス量別のpegIFNα-2b+ribavirin併用療法の有効率
a: genotype 1型 939例, b: genotype 2型 313例。

PegIFNα-2b+ribavirin併用療法の 治療前の背景因子別の効果検討

男女別に検討すると, genotype 1型では, 男性では496例中44.8%と女性の443例中36.1%に比較し有意に高率であったが($P=0.0078$), genotype 2型では, 男性は152例中77.6%で, 女性での161例中81.4%と差はみられなかった。

年齢と本治療の有効性の関連をみるため, 5歳間隔で有効率を検討した。Genotype 1型での有効率は30歳代までは70%以上で, 40歳代で60%, 50歳代で40%以上, 60歳代で25~35%, 70歳以上では20%以下と, 加齢とともに著明に減少しており, 統計学的に有意な傾向であった(Cochran-Amitage trend test: $P<0.0001$) (図1-a)。一方, genotype 2型の有効率では30歳代で90%以上, 40歳代で85~90%, 50歳代で75~85%, 60歳代で60~65%とやや低下傾向を示したが, 70歳以上でも70~80%であった。統計学的には加齢による有意な低下傾向であった(Cochran-Amitage trend test: $P=0.0001$) (図1-b)。著者らは天然型IFNα単独療法で40歳以上の女性では有効率が

低下することをすでに指摘していたが²⁾, pegIFNα-2b+ribavirin併用療法でも治療開始年齢は少しでも若い年齢の方が高い有効率が望め, とくにgenotype 1型ではその傾向が顕著と考えられた。

過去のIFN治療歴の有無で検討すると, genotype 1型では治療歴の有無による差はみられなかったが, genotype 2型では治療歴がない例では238例中85.3%と治療歴ありの72例中61.1%に比較して有意に高率であった($P<0.0001$)。これはIFN単独療法でもgenotype 2型に対しては50%以上の有効率であり²⁾, 今回再度IFN治療としてpegIFNα-2b+ribavirin併用療法を受けた症例は, IFNに対するなんらかの抵抗性があるものと考えられ, genotype 2型の再治療例にはさらに長期の治療が必要と考えられた。

治療前のウイルス量別の有効率をみるため, HCV RNA量(Amplicor法)をlog変換して検討した。Genotype 1型での有効率はlog 5 IU/ml以下で92.6%と高値であったが, 5~6 IU/mlで55.4%と著明に低下し, 6 IU/ml以上では40%以下で, 有効率はウイルス量と逆相関であった(Cochran-Amitage trend test: $P<0.0001$) (図2-a)。一方, genotype 2型ではlog 6 IU/ml以下では90%と高率で, 6~7 IU/mlで75%, 7 IU/ml以上でも70%と高率であったが, 統計学的には有効率はウイルス量と逆相関であった(Cochran-Amitage trend test: $P=0.0003$) (図2-b)。高ウイルス量例には治療期間を延長する必要があると考えられた。

γ-GTP値別に有効率をみると, genotype 1型での有効率はγ-GTP値が30 IU/l以下で53.5%, 30~60 IU/lで41.2%, 60 IU/l以上で28.2%と有意な減少を示したが(Cochran-Amitage trend test: $P<0.0001$), genotype 2型では有効率とγ-GTP値との関連はみられなかった(図3)。Genotype 1型では飲酒とpegIFNα-2b+ribavirin併用療法の有効率との関連も考えられたが, Anandら³⁾はC型慢性肝炎726例に同治療を行い飲酒との関連を検討し, 有効率は飲酒歴とは関連がないことを報告している。以上のことから, γ-GTP高値例での低い有効率は飲酒歴との関連ではなく, 肝の脂肪化などとの関連が考えられた。

C型慢性肝炎に対するpegIFNα-2b+ribavirin併用療法の有効性に寄与する背景因子を多変量