

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治療成績*

高橋 祥一**

Key Words : pegylated interferon, ribavirin, HCV, SVR

はじめに

わが国におけるC型肝炎患者新規感染は、第2世代C型肝炎ウイルス(HCV)抗体がスクリーニング検査として使用されるようになり、輸血などの医原性感染がほとんど認められなくなった1992年以降は激減した。これに伴い、わが国のC型肝炎患者は年々高齢化し、その平均年齢は60歳代半ばに達している。日本人の平均寿命の延長も相まって、以前はインターフェロン(IFN)治療の対象とは考えられていなかった65歳以上のC型肝炎患者もその対象と考えられるようになってきている。このようにC型肝炎患者が高齢化し、加齢と肝細胞癌(HCC)の発現との関係が明らかになる一方で、最近のIFN療法による発癌予防効果の報告は(Ikedaら¹⁾, Jeongら²⁾), 高齢者に対するIFN療法の動機づけをさらに強めている。

2004年にわが国においても処方可能になったペグインターフェロン(PegIFN)/リバビリン(RBV)併用療法は、それまでのIFNの治療効果を劇的に改善し、難治性のgenotype 1b/高ウイルス量(1b/high)症例のIFNの著効率(sustained viral response : SVR)が約40~50%、比較的效果の出やすい2a, 2b型のSVR率は80~90%程度まで見込めるように

なった。多くのC型肝炎患者がこのPegIFN/RBV併用療法の恩恵を受ける一方で、治療終了後に再燃したり、治療を途中で中止した症例も散見された。本稿では当院および広島肝臓スタディグループでのPegIFN α -2bとRBV併用療法の治療成績と難治例に対する対策について概説する。

PegIFN α -2b/RBV併用療法の治療成績

当科および広島大学消化器内科関連病院で構成された広島肝臓スタディグループにおけるPegIFN α -2b+RBVの併用療法の途中経過を紹介すると、これまでにPegIFN(α -2b+RBV)で治療を行ったHCV陽性慢性肝疾患患者は1185例で、このうちgenotype 1bかつ高ウイルス量(>100KIU/mlあるいは>5 LogIU/ml)(1b/高)は926例(78%)、1b高ウイルス量以外(others)は259例(22%)であった。PegIFN(α -2b+RBV)療法長期投与を除く標準治療例での現段階でのSVR率は全体で50%、1b/高で43%、othersで73%であった(図1)。1b/高での男女別SVR率は男性47%、女性34%で有意に男性が高く、年齢別SVR率は50歳未満、50~59歳、60~69歳、70歳以上でそれぞれ57%、42%、32%、26%と若年者で有意に高率であった(図2)。年齢別、男女別でみると50歳未満、50歳代は男女とも比較的良好なSVR率が得られたが、60歳代女性で25%、70歳代女性で16%と、60歳以上の高齢女性で有意にSVR率が低

* Clinical impact of pegylated interferon α -2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C.

** Shoichi TAKAHASHI, M.D.: 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学 [〒734-8551 広島市南区霞1-2-3]; Department of Medicine and Molecular Science, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University, Hiroshima 734-8551, JAPAN

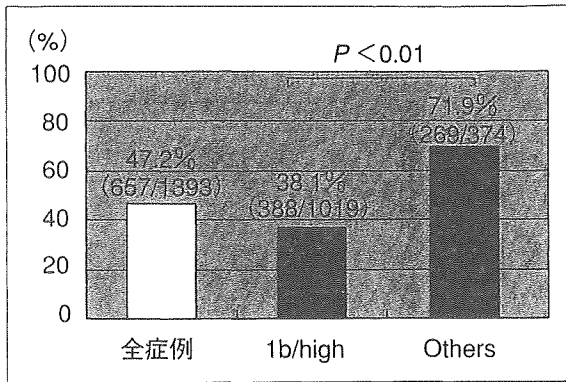


図1 標準治療例のSVR率

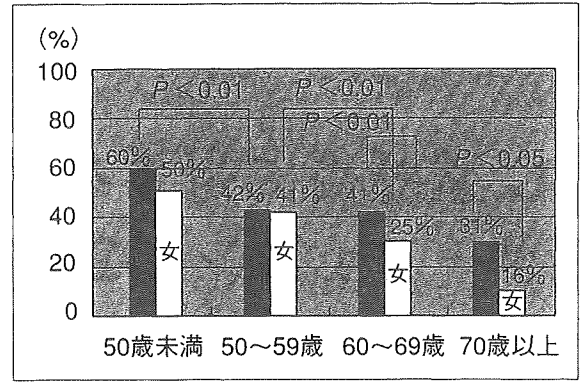


図3 年齢別, 男女別SVR率(1b/high)

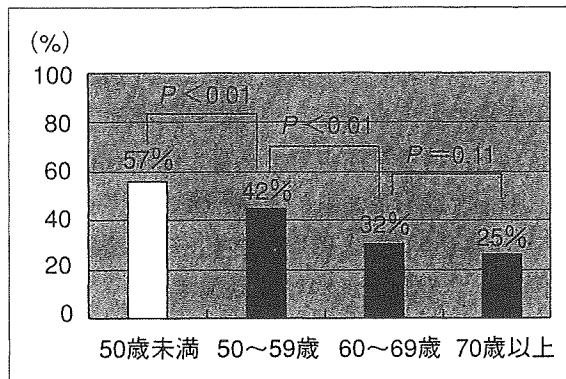


図2 年齢別SVR率

い結果であった(図3)。

一方で1b/high以外のothersでは、男性のSVR率は72%、女性では73%と男女差を認めず、年齢別では50歳未満、50歳代で81%、80%のSVR率、60歳代、70歳以上で62%、61%と、やはり高齢者ではSVR率は低下する傾向にあったが、比較的良好な成績であった。

線維化の程度とSVR率は既報通り逆相関を認め、F1で54%に対し、F4で25%であった。薬剤のadherenceとSVR率の関係をみると、PegIFN、RBVともに総投与量の80%以上投与し得た症例はSVR率が65%と良好であったが、PegIFNのみ80%以上では52%、RBVのみ80%以上では42%、PegIFN、RBVともに総投与量の80%未満であった症例のSVR率は20%であり、仮に48週間完遂できたとしても不十分な薬剤投与量ではSVRは見込めないことが示された。また、alanine aminotransferase (ALT) 40IU/l以下の肝機能正常例に対するIFN治療であるが、SVR率はALT 40 IU/l以上で45.3%であるのに対し、ALT 40IU/l以下では40.2%で若干低い有意差は認めなかった。また、IFN

投与中にALTのflare upを認める症例はほとんどなく、肝機能正常例でも問題なく治療できると考えられた。

難治例に対する対策とまとめ

高齢者・女性では、IFNに対する忍容性の問題や副作用出現による薬剤の減量や中止が多く、いわゆる治療の完遂率が低いことが指摘されている。では高齢者、女性では治療が完遂できないためにSVRが低いのか、あるいは元々IFNに対する感受性が低いのかを検討した。比較的副作用が低いと考えられるPegIFN/RBV併用療法での完遂率は、非高齢者男性で78%、非高齢者女性で75%であったのに対し、高齢男性で69%、高齢女性で67%と、非高齢者より高齢者の方で完遂率が低い結果であった(P=0.03)。次に完遂した症例のみで検討するper protocol studyで見ると、PegIFN/RBV併用療法での完遂症例でのSVR率は男性では50歳代、60歳代、70歳以上で55%、54%、46%と治療完遂できればあまりSVR率に違いを認めなかったが、女性では50歳代、60歳代、70歳以上でそれぞれ52%、35%、28%と60歳を過ぎると仮に治療完遂したとしてもSVR率が低下していた(表1)。すなわち、高齢男性でSVR率が低いのは、副作用などで治療中止を余儀なくされる症例が多いためであり、高齢女性でのSVR率の低下は、治療中止が多いことに加えて、仮に治療完遂したとしても、もともと非高齢者に比べてIFNの効果が低いことが原因であることが示唆された。

高齢者・女性ではなぜ非高齢者・男性に比べてIFNに対する効果が低いのか? この理由の一

表1 治療完遂例における性別、年齢別SVR率

SVR率	50歳未満	50～59歳	60～69歳	70歳以上
男性	74%	55%	54%	46%
女性	64%	52%	35%	28%

つは、高齢者・女性ではPegIFN/RBV治療開始後ウイルス量が測定限界以下になる時期が遅いからと考えられている。一般にIFN治療開始後4週間以内にHCVウイルス量が測定限界以下になるrapid viral responder (RVR) 症例や12週間以内にHCVウイルス量が測定限界以下になるearly viral responder (EVR) 症例では、それ以外の症例に比べて明らかにSVR率が高いことが知られている。われわれの検討では、RVR症例ではSVR率94%、EVR症例ではSVR率が67%、非EVR症例ではSVR率は20%であった。したがって、少なくとも12週までにHCVウイルスが消失すれば、SVRが見込めることになる。そこで年齢別、性別のIFN治療開始12週目でのウイルス消失率(EVR率)を検討したところ、男性のEVR率は50歳未満、50歳代、60歳代、70歳以上でそれぞれ65%、58%、51%、41%であった。一方女性の12週目のEVR率は53%、51%、34%、18%であり、高齢者、女性でのEVR達成率は低いことが示された(表2)。

ウイルス消失時期がIFN投与開始12週以降になる症例(late viral responder : LVR)では、逆にみればウイルス消失を達成してからさらにIFNを投与できる期間が、RVR症例やEVR症例に比べて短いため、どうしても治療終了後の再燃が多くなる。このようなLVR症例のSVR率を改善するために考えられたのが、治療期間の延長で具体的には72週間のPegIFN/RBV併用療法が推奨されている。Bergら³⁾は13週から24週の間にはじめてウイルスが消失したLVR症例で48週の標準投与を行った群と72週の延長投与を行った症例を比較し、HCV RNAが陰性化した後治療終了後にHCV RNAが陽性になった再燃率は48週群で64%に対し、72週群で40%と有意な改善を認めたと報告した。広島肝臓スタディグループでも1bhigh症例についてはじめてHCVが陰性化した週数とSVRの関係について検討した(図4)。1bhigh48週間標準投与症例ではRVR症例では、SVR率94%、EVRの

表2 治療開始12週目におけるウイルス消失(EVR)率

	EVR率		EVR率
50歳未満男性	65%	50歳未満女性	53%
50～59歳男性	58%	50～59歳女性	51%
60～69歳男性	51%	60～69歳女性	34%
70歳以上男性	41%	70歳以上女性	18%

うち5～8週でHCVが陰性化した症例はSVR率79%と比較的良好であったが、9～12週ではじめて陰性化した症例ではSVR率48%とEVRといえども良好とはいえない結果であった。またLVR症例では16週、20週、24週ではじめてHCV陰性化した症例のSVR率はそれぞれ27%、17%、11%と非常に低く、24週以降にはじめて陰性化した症例ではSVRが得られなかった。

一方で72週の延長投与した症例で見てみるとRVR症例ではSVR率は100%、EVRのうち5～8週、9～12週でHCVが陰性化した症例のSVR率はそれぞれ93%、79%、LVR症例では16週、20週、24週ではじめてHCV陰性化した症例のSVR率はそれぞれ53%、36%、25%であった。すなわちRVRでは72週延長投与のメリットはほとんどないが、LVR症例においては72週投与によって明らかにSVR率の上積み効果を認めた。またEVR症例であっても72週投与によりSVR率は改善を認めており、特に9～16週でHCVがはじめて消失した症例において72週延長投与は有用であったと考えられる。現在12週までにHCVが陰性化した症例においては、72週延長投与の公費補助の対象にはなっていないが、今後症例を積み重ねて再検討が必要と思われる。

長期投与の結果をまとめると、48週の標準投与と長期投与(中央値72週)を比較すると男女いずれにおいても長期投与によってSVR率の改善を認め、特に女性において有意にSVR率の改善を認めた(図5)。また、年齢別にみても特に高齢者でSVR率の改善を認めている。したがって高齢者、女性でEVRが得られない症例に対しては、可能ならば72週間の長期投与が推奨される。しかしながら前述のように、高齢者、女性では副作用等で中止せざるを得ない症例も少なくないため、適切時期での薬剤の減量が重要である。特に高齢者でのRBVによる貧血の進行が治療中止の原因になることが

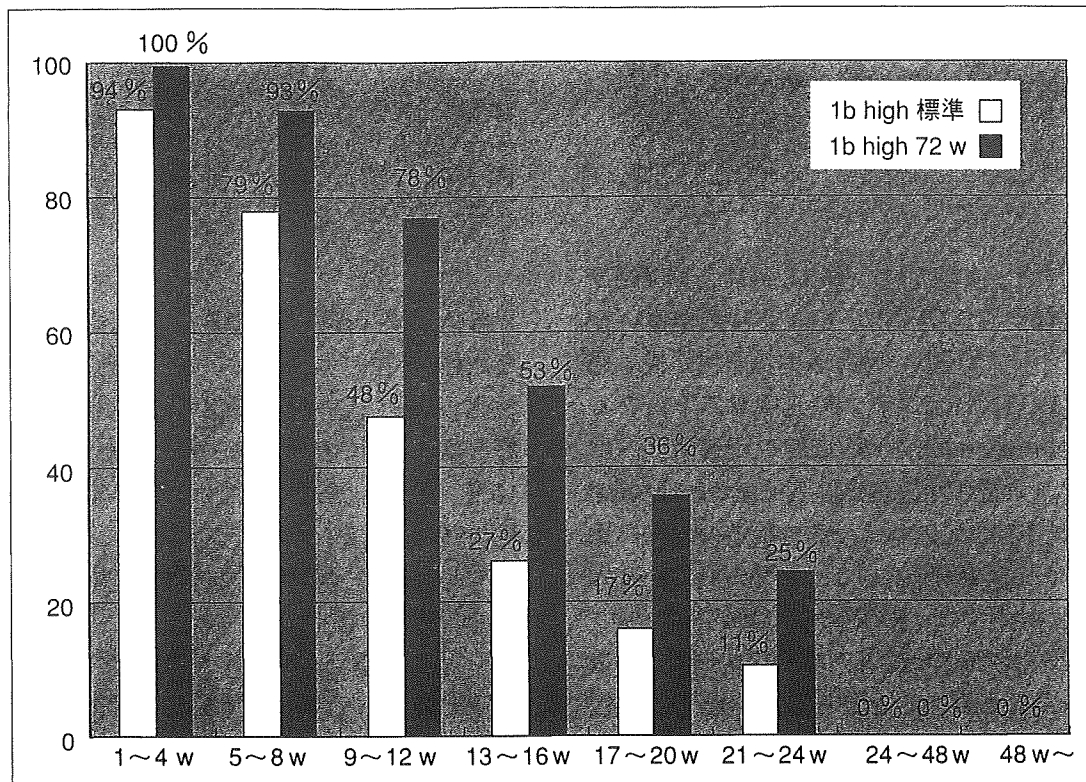


図4 ウイルス消失時期別SVR率 (1b/high, 標準投与/72週投与)

多いため、豊田ら⁴⁾のRBVの全身クリアランス(CL/F)算出式の利用や平松ら⁵⁾の2 by 2 ruleなどを用いた適切なRBV量の調節が推奨される。

高齢女性のSVR率が著明に低いのは事実で、閉経の関与が示唆されている。このため女性ホルモン補充療法などの報告が学会などで散見されるが、まだはっきりとしたエビデンスは出ていない。また、培養細胞などの実験レベルでは、HCVの複製に関与する脂質代謝を阻害するスタチン系の抗高脂血症薬やビスフォスフォネート製剤などの有用性が報告されており、これを応用したPegIFN・RBV併用療法との3剤併用で臨床研究が行われている。こちらも学会発表レベルでは報告が散見されるが、臨床での明らかなエビデンスは今のところできていないのが現状である。

今後プロテアーゼ阻害剤などの新規薬剤が臨床応用されれば高齢者・女性のSVR率の飛躍的な改善が見込まれるかもしれないが、本邦で承認されるのはまだ数年先である。すでに高齢化したC型肝炎患者をさらに何年も肝庇護剤で待たせる愚は避け、前治療でのnull responderやHCVコア領域アミノ酸変異などをもち、null responseが強

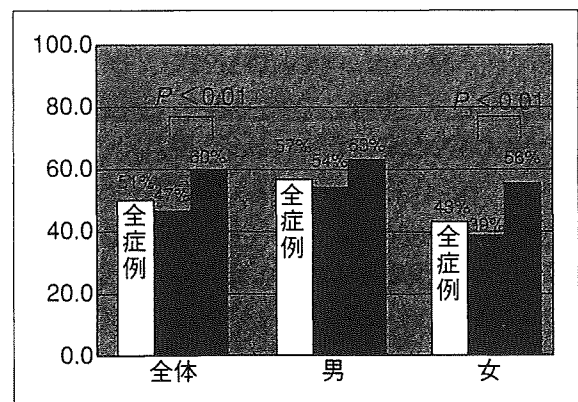


図5 男女別, 投与期間別SVR率

想される症例を除けば、現在可能なPegIFN/RBV長期投与でHCVウイルス排除を目指すのが得策と思われる。

文 献

- 1) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. Hepatology

- 1999 ; 29 : 1124-30.
- 2) Jeong SC, Aikata H, Katamura Y, et al. Effects of a 24-week course of interferon-alpha therapy after curative treatment of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroentrol* 2007 ; 13 : 5343-50.
 - 3) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1 : comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1086-97.
 - 4) 豊田成司, 狩野吉康, 赤池 淳, ほか. リバビリンの全身クリアランス(CL/F)は貧血に伴う減量・中止に対するもっとも感度の高い因子である. *肝臓* 2005 ; 46 : 107-18.
 - 5) 平松直樹, 小瀬嗣子, 田村信司, ほか. リバビルン併用ベグ・インターフェロン療法. a. 我が国における併用治療の治療成績はどうなのか. *臨床消化器内科* 2007 ; 22 : 377-84.

* * *

【C型肝炎治療の最前線】

Treatment for hepatitis C : present and future

高橋 祥一・茶山 一彰

Takahashi Shoichi, Chayama Kazuaki

Key words
HCV, pegylated interferon,
ribavirin,
protease inhibitor

要約

現時点におけるC型肝炎治療の標準治療はペグインターフェロン/リバビリン併用療法48週間であり、その奏功率は難治例のgenotype 1b高ウイルス量症例で約50%である。最新のガイドラインでは治療期間を72週に延長することにより奏功率の上昇が見込まれており、またC型肝炎硬変に対するIFN治療ガイドラインも提唱されている。一方新規抗HCV薬の開発も盛んに行われており、HCV自身が産生するNS3/4Aプロテアーゼに対する阻害剤とペグインターフェロン/リバビリンの三者併用療法は臨床試験で70%程度の奏功率が見込まれている。

はじめに

我が国におけるC型肝炎患者新規感染は、第2世代HCV抗体がスクリーニング検査として使用されるようになり、輸血等の医原性感染がほとんど認められなくなった1992年以降は激減した。これに伴い、我が国のC型肝炎患者は年々高齢化し、その平均年齢は60才代半ばに達している。日本人の平均寿命の延長も相まって、以前はインターフェロン(IFN)治療の対象とは考えられていなかった65才以上のC型肝炎患者もその対象と考えられるようになってきている。

2004年に我が国においても処方可能になったペグインターフェロン(PegIFN)/リバビリン(RBV)併用療法は、それまでのIFNの治療効果を劇的に改善し、難治性のgenotype 1b/高ウイルス量(1b/high)症例のIFNの著効(sustained viral response: SVR)率が約50%、

比較的効果の出やすい2a, 2b型のSVR率は90%程度まで見込めるようになった。多くのC型肝炎患者がこのPegIFN/RBV併用療法の恩恵を受ける一方で、治療終了後に再燃したり、治療を途中で中止した症例も散見された。これらの再燃・中止例の大部分は高齢者や女性の患者、あるいはC型肝炎ウイルスの特定領域に共通の変異を認める患者であった。本稿では最新のC型肝炎に対する診療ガイドラインについて概説し、さらに現在開発中の新規抗HCV薬についても解説する。

1. C型肝炎診療ガイドライン

1) C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン(表1)

C型慢性肝炎に対する治療ガイドラインは新規薬剤の開発に伴い毎年改定されているが、現在もっとも新しい平成20年度の厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業の研究報告(主任研究者 熊田博光)で示されたC型慢性肝炎の治療ガイドラインを表1に示す(熊田ら)。初回投与例で、genotype 1かつ高ウイルス症例のいわゆる難治症例に対しては、ペグインターフェロン(PegIFN) + リバビリン(RBV)の併用療法が现阶段では最も有効な治療法と考えられている。今回のガイドラインには、これまでのPegIFN α -2b(ペグイントロン[®])とRBV(レベトール[®])併用療法あるいはPegIFN α -2a(ペガシス[®])とRBV(コペガス[®])併用療法の48週投与でSVRが得られにくい症例に対して、72週までのPegIFN+RBV併用療法の延

広島大学大学院分子病態制御内科学

Department of Medicine and Molecular Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

〒734-8553 広島市南区霞一丁目2-3 Tel : 082-257-5190 Fax : 082-255-6220

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 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron+ Ribavirin : Rebetol (48-72週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys+ Ribavirin : Copegus (48-72週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron+ Ribavirin : Rebetol (24週 間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 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)

C型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足） *抜粋

1. Genotype 1、高ウイルス症例へのPeg-IFN+Ribavirin併用療法投与 期間 (72週投与) の基準：投与開始12週後に、HCV RNA量が投与前値の1/100以下に低下するが、HCV RNAが陽性（Real time PCR法）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）の投与期間延長する。

長が認められたことが、特筆すべき点である。具体的には、ウイルス消失時期がIFN投与開始12週以降になる症例（late viral responder: LVR）には、36週までにHCVRNAが陰性化する症例に限り、プラス24週、トータル72週までの延長投与を推奨している。

一般にIFN治療開始後4週間以内にHCVウイルス量が測定限界以下になる症例（rapid viral responder : RVR）や12週間以内にHCVウイルス量が測定限界以下になる症例（early viral responder : EVR）ではSVR率が高い一方で、LVRでは、血液中のウイルス消失を達成してからさらにIFNを投与できる期間が、RVR症例やEVR症例に比べて短いため、どうしても治療終了後の再燃が多くなることが知られている。今回このようなLVR症例のSVR率を改善するために新たにガイドラインに加えられたのが、治療期間の延長である。Bergらは13週から24週の間初めてウイルスが消失したLVR症例で48週の標準投与を行った群と72週の延長投与を行った症例を比較し、HCVRNAが陰性化した後治療終了後にHCVRNAが陽性になった再燃率は48週群で64%に対し、72週群で40%と有意な改善を認めたと報告した（Berg et al）。厚生労働省の研究班でも同様の結果が得られている（熊田）。一方で投与開始36週経過してもHCVRNAが陰性化しない症例に対しては、仮に72週投与してもSVRが得られる可能性が低いことより、ALT正常化例は48週まで治療完遂して投与終了、ALTが正常化していない症例は速やかに他の治療で肝炎の沈静化を図ることが推奨されている。

2) C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン（表2）

一度以上IFN治療を行ったことのあるC型慢性肝炎患者に対するIFN再治療は表2のごとく、まず何故前治療が著効しなかったかを綿密に検討する必要がある。大まかにいえば、前治療がPegIFN+RBV療法でなかったのならば、少なくとも1度はPegIFN+RBV療法を試すべきであろう。一方でPegIFN+RBV療法を施行したにもかかわらずSVRが得られなかった症例は、再度根治治療を行うべきか否かを慎重に考慮すべきである。一般に60才以上の高齢者、女性、肝線維化の進行した慢性肝炎あるいは肝硬変症例、HCV Core領域のアミノ酸配列でa.a.70あるいは91に変異がある症例（Akuta et al）、HCV NS5A領域のISDRと呼ばれる部分のアミノ酸配列の変異が少ない症例（Enomoto et al）では、PegIFN+RBV療法を行ってもSVR率が著明に低いことが知られており、このような症例に対する再治療においては、治癒目的の治療は当初から断念し、肝炎進展予防・発癌予防のためにALT、AFPの正常化を目指した治療を選択するのの一つの手段である。具体的にはIFNの長期投与、肝庇護剤の投与や瀉血療法などがあげられる。

3) ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン（表2）

C型肝硬変に対しては、まず代償性肝硬変か非代償性肝硬変かを区別し、代償性肝硬変に対しては、可能ならばIFN投与で第一にウイルス排除を目指し、あるいはウイルス量を減少させて肝炎の沈静化を図るべきである。代償性肝硬変に対してはgenotype 1かつ

表2 ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン *抜粋

C型慢性肝炎に対するIFNの再治療は初回治療で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値とAFP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。

5. Ribavirin併用療法を行なう場合には、治療効果に寄与する因子である年齢、性別、肝炎患進行度、HCVウイルス遺伝子変異（Core領域70,91の置換、ISDR変異）、Real time PCR法によるウイルス量などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン *抜粋

代償性肝硬変は、IFNを主体とした治療で、ウイルス排除。
非代償性肝硬変は、代償性肝硬変への改善を目標とした発癌予防。

1. 原因ウイルスの駆除及びウイルスの減少によりAST・ALT値の正常化を目指す。

a) C型代償性肝硬変

1b・高ウイルス量以外…… IFN β : Feron IFN α : Sumiferon

1b・高ウイルス量…… IFN α : Sumiferon

高ウイルス量の症例にはIFN α （スミフェロン®）、genotype 1かつ高ウイルス量以外の症例にはIFN α （スミフェロン®）あるいはIFN β （フェロン®）が投与可能である。代償性肝硬変に対するIFN療法を行う場合、まずウイルス排除を目的として比較的多い量（600万単位/日）のIFNを2-8週程度できるだけ毎日投与し、その後C型慢性肝炎のIFN単独療法のガイドラインに準じて48週以上の長期投与が望ましい。但し、投与開始12週以上経過してもHCVRNAが陰性化しない場合は、ウイルス排除は断念して肝炎進展予防・発癌予防を目的とした少量のIFN（300万単位/日）を長期間行うべきである。

IFN投与困難な代償性肝硬変や非代償性肝硬変症例に対しては、慢性肝炎と同様に肝庇護剤の投与により肝炎の進展を予防するとともに、分岐鎖アミノ酸製剤の投与を行い、不足しがちな分岐鎖アミノ酸を補充し、肝性脳症の出現を予防する。

2. 新規抗HCV薬

これまでに新規抗HCV薬として報告されているのは、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、NS5Bポリメラーゼ阻害剤、NS3ヘリカーゼ阻害剤、サイクロフィリン阻害剤、Toll-like receptor作動薬などがあるが、臨床試験でPhase II以上まで進んでいるのはNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤とサイクロフィリン阻害剤である。このうち臨床応用に最も近いのがNS3/4Aプロテアー

ゼ阻害剤であり、Telaprevir（VX-950）という名の内服薬がPegIFNとRBVとの3者併用療法でPhase IIIの試験が欧米および本邦で開始されている。

HCVは図のごとく9030ntのopen reading frameをもち、約3000アミノ酸の前駆体ポリタンパク質として翻訳される。この中にはコア蛋白（C）からp7までのHCV粒子を形成する構造蛋白とNS2からNS5Bまでのウイルス複製などに必要な分子などをコードする非構造蛋白が一塊となっている。この前駆体ポリタンパク質は宿主のシグナルペプチダーゼでコア蛋白（C）からNS2が切断され、宿主のメタロプロテナーゼでNS2とNS3が切断される一方で、NS3からNS5BはHCVのNS3/4A由来のプロテアーゼ阻害剤で各々の非構造蛋白へと切断される。この切断を阻害するのがNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤である。

当初BILN2061という薬剤が2日間の内服で、約3 LogIU/mlと著明なHCVRNA量の低下を見せたことより非常に期待されたが（Lamarre et al）、残念なことに心毒性の副作用のため開発中止となった。しかしその後Telaprevir（VX-950）が*in vitro*, *in vivo*でBILN2061と同等の抗ウイルス効果を示し、clinical trailが行われている（Lin K et al, Perni RB et al）。このNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤投与時の注意点は、HIVに対するプロテアーゼ阻害剤と同様に、単剤投与では容易に薬剤耐性株が出現するという点である。もともと*in vitro*のレプリコン細胞を用いた実験では

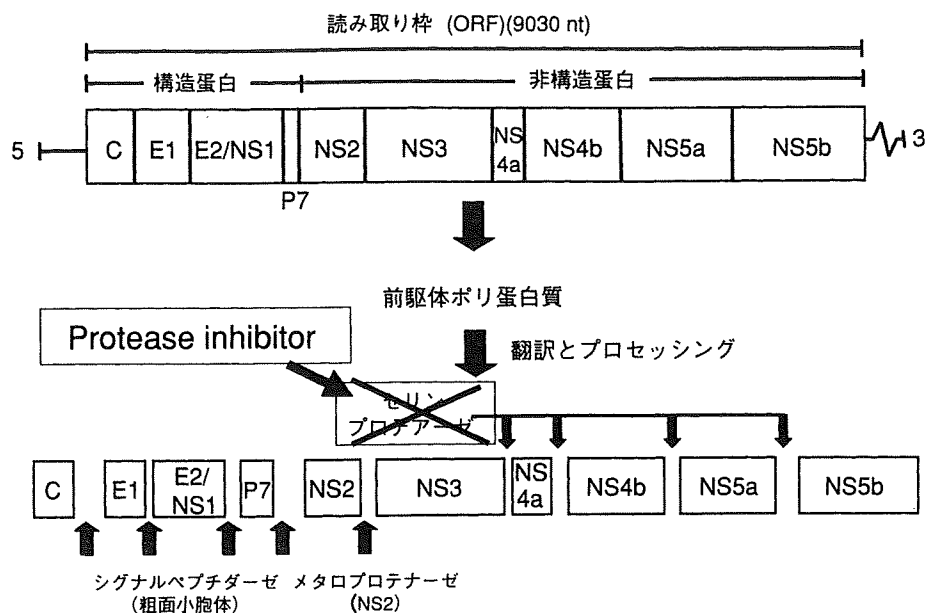


図 Protease inhibitorの作用点

耐性株が誘導されやすいということが知られていたが、臨床治験においてもNS3領域のA156V/Tという変異が出現し、Telaprevir (VX-950) に耐性を持つことが報告された (Sarrazin Cら)。このため現在行われている臨床治験ではPegIFNとRBVとプロテアーゼ阻害剤の3者併用療法が、主要な治療法となっている。最近の学会報告ではTelaprevir (VX-950) とPegIFN, RBVの3者併用12週間+PegIFN, RBVの2者併用12週間の計24週間の治療で68%のSVR率であったと報告された。非常に良好な結果が得られており、臨床現場での使用が楽しみである。

一方サイクロフィリン阻害剤であるが、もともと肝移植後の免疫抑制剤としてはcyclosporineとtacrolimusのいずれかをメインの免疫抑制剤として用いるが、C型肝炎の肝移植後にIFN治療を行った際cyclosporineを使用した方が高いSVR率を得られるという報告がしばしば見られていた。Watashiらは*in vitro*でCyclosporine AがHCVの複製を抑えること、この抗ウイルス活性は、Cyclosporine Aの持つ免疫抑制作用とは関係なく、抗cyclophilin活性により抗HCV活性を持つことが示された (Watashi et al)。その後Inoueらは免疫抑制作用を持たないcyclophilin阻害剤: Debil-025の作製に成功し (Inoue et al), 現在PegIFNとの併用療法で欧州で臨床治験中である。

今後さらに新しいHCV治療薬が登場すると考えら

れるが、従来のPegIFN + RBV併用で著効が得られなかった難治例中の難治例が、次代の抗HCV薬の治療対象となるわけで、さらに高齢化、肝線維化が進行していると考えられる。HCV持続感染者は肝癌発症のリスクが非常に高いため、これらの薬剤とIFNなどの併用療法でウイルスの排除が可能となれば、残存するC型肝炎患者にとってこれ以上の福音はない。

文 献

- 1) 熊田博光:平成20年度 総括・分担研究報告書,厚生労働省科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野), 2009.
- 2) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al.: Gastroenterology 130 : 1086-1097, 2006.
- 3) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al.: J Hepatol 46 : 403-410, 2007.
- 4) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al.: N Engl J Med 334 : 77-81, 1996.
- 5) Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, et al.: Nature. 426 : 186-189, 2003.
- 6) Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, et al.: Antimicrob Agents Chemother. Mar. 50 (3) : 899-909, 2006.
- 7) Lin K, Perni RB, Kwong AD, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 50 (5) : 1813-1822, 2006.
- 8) Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al.: Gastroenterology. 132 (5) : 1767-1777, 2007.
- 9) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K.: Hepatology. 38 (5) : 1282-1288, 2003.
- 10) Inoue K, Umehara T, Ruegg UT, Yasui F, Watanabe T, Yasuda H, Dumont JM, Scalfaro P, Yoshida M, Kohara M.: Hepatology. 45 (4) : 921-928, 2007.



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、肝癌死亡は年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

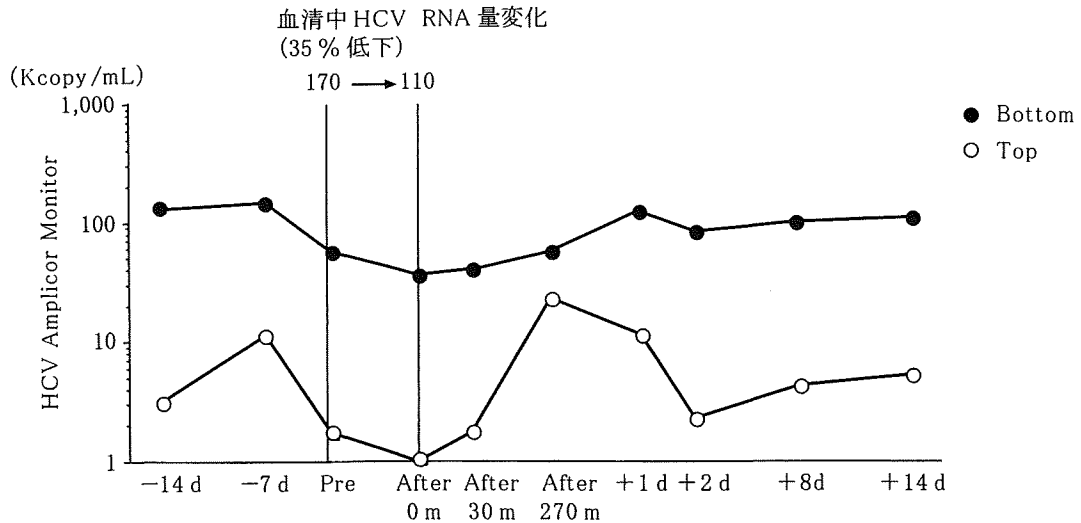


図1 免疫吸着療法によるHCV感染チンパンジーのHCV RNA量変化

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、実際の生体に应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

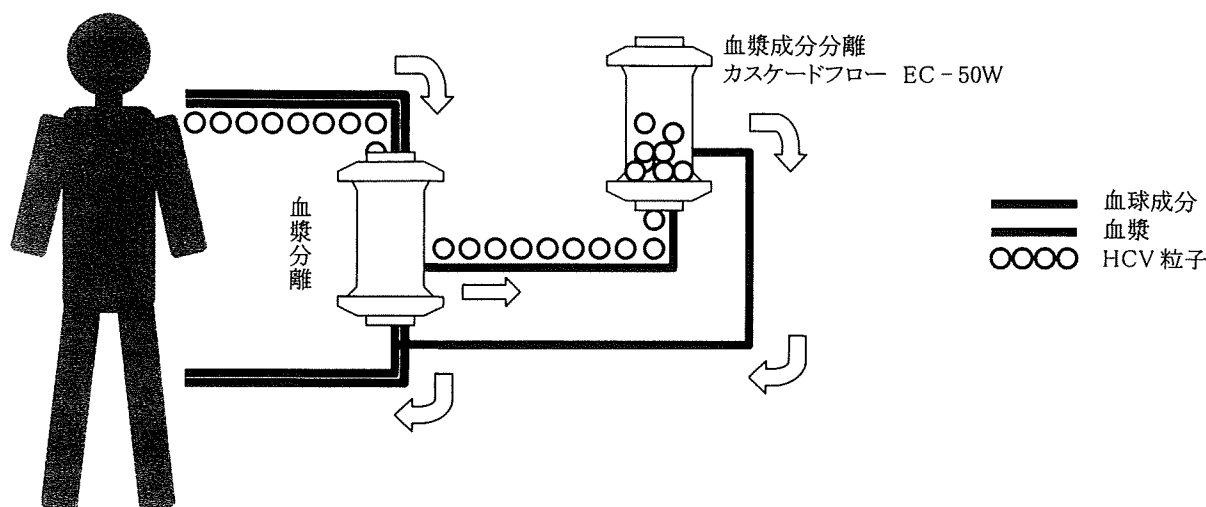


図2 DFPPフロー図

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、繰り返し続ける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 ± 1.12 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 ± 0.95 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 \pm 1.6 Log, 前治療無効例(n=33)2.3 \pm 2.1 Log, 再燃例(n=23)2.9 \pm 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週後(n=15)2.8 \pm 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 α 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 α 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

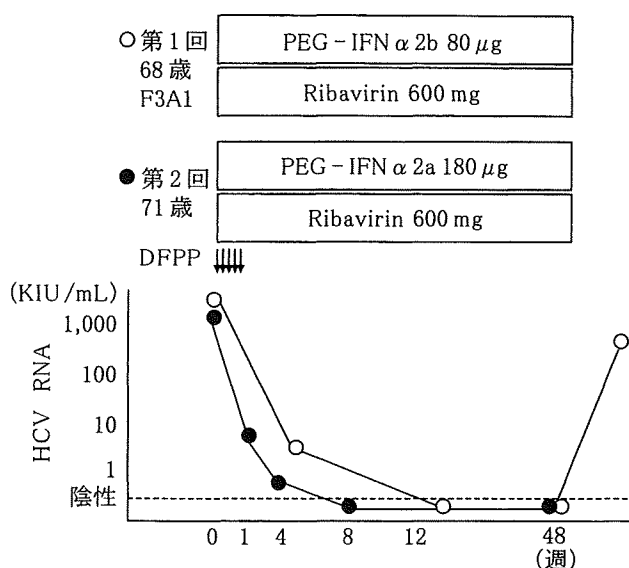


図 3 PEG-IFN α/ribavirin 併用療法再燃に DFPP 併用にて再治療例の経過

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 感染テンパンジーでの 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での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。

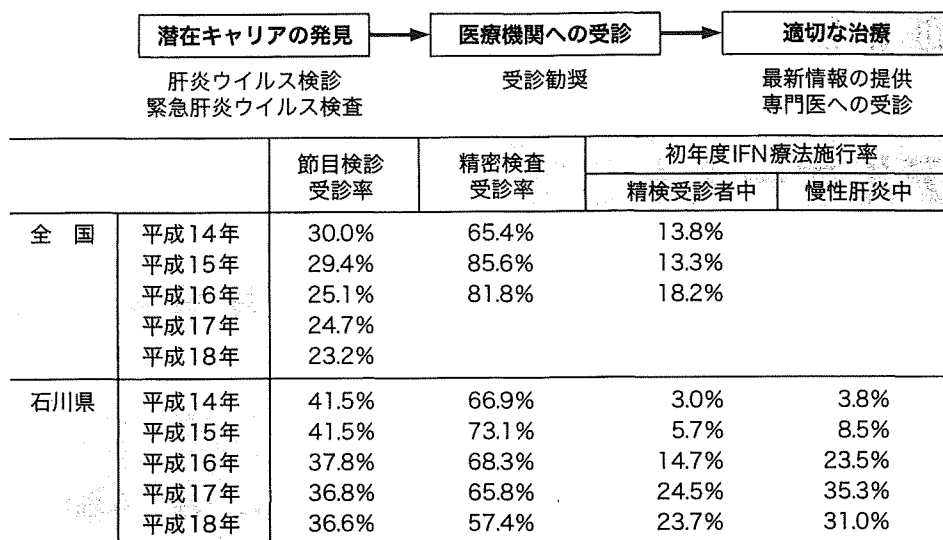


Fig. 1. 肝癌撲滅に対する施策の全国および石川県の状況

[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

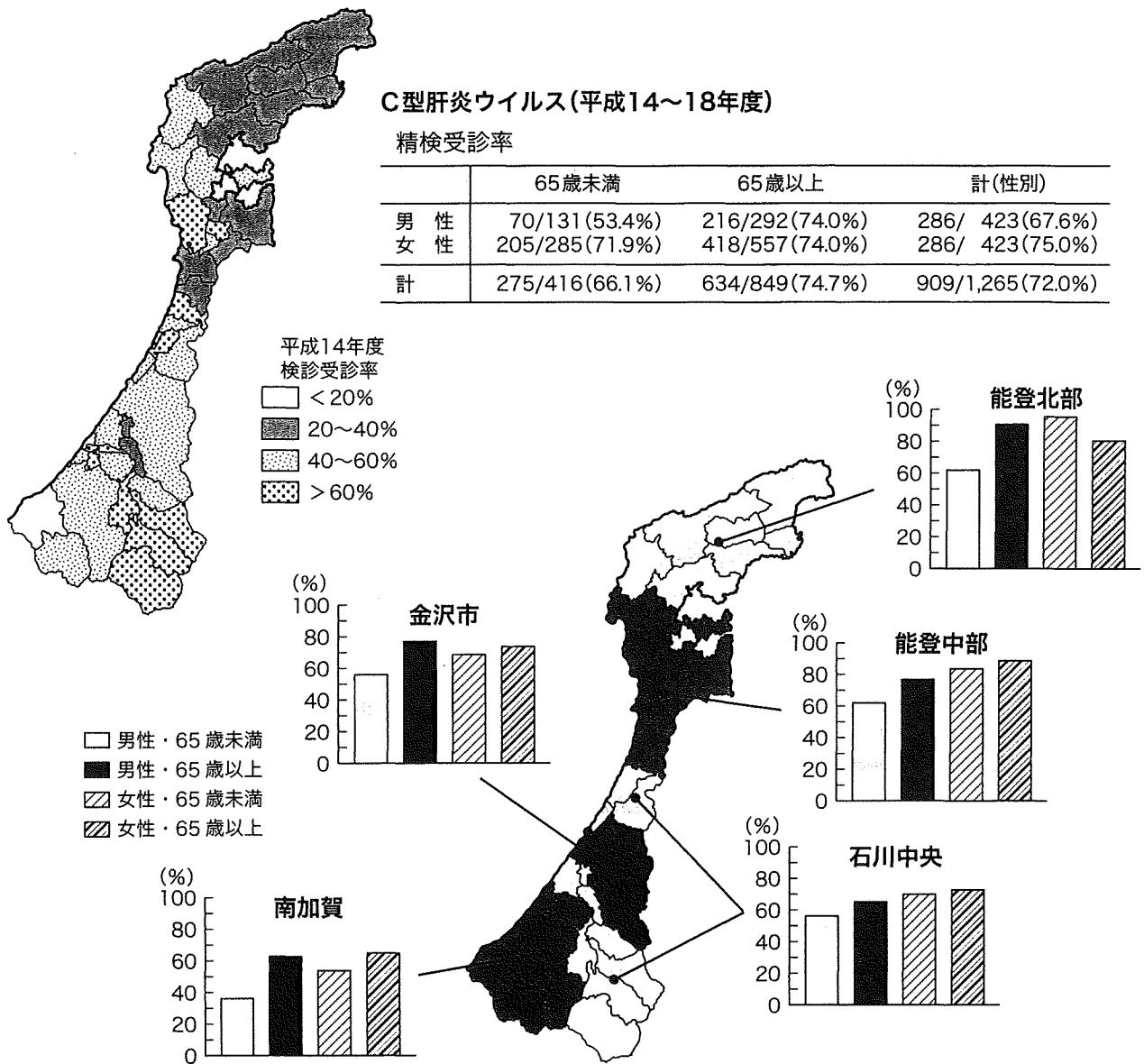


Fig. 2. 石川県肝炎ウイルス検診状況

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	4(9.8%)	3(2.1%)
→IFN(移行率)	2(50.0%)	3(100.0%)
内服薬	33(80.5%)	88(61.1%)
→IFN(移行率)	2(6.1%)	15(17.0%)
内服薬, 65歳未満	7(17.1%)	28(19.4%)
→IFN(移行率)	0(0.0%)	8(28.6%)
のべIFN療法	8(19.5%)	79(54.9%)

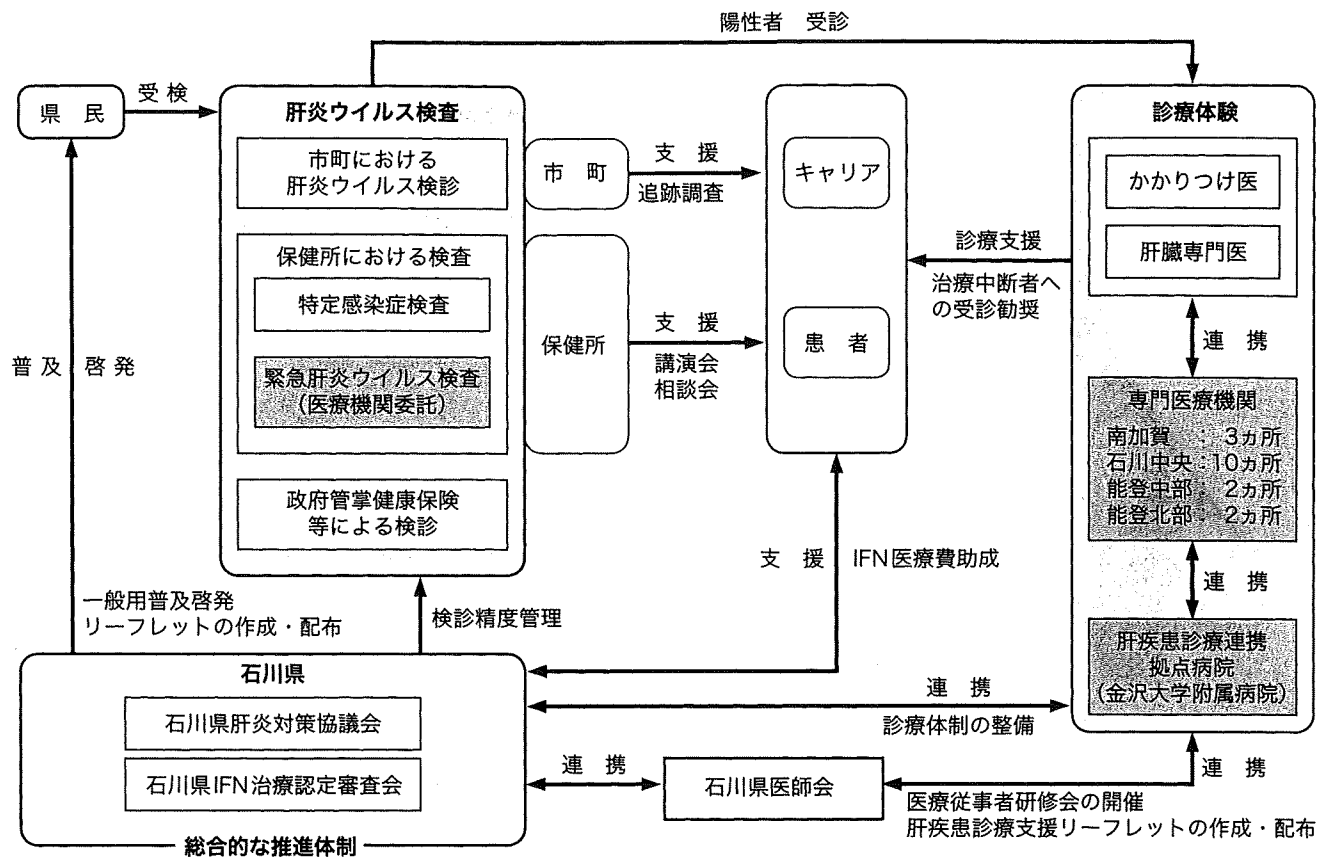


Fig. 3. 石川県における肝炎総合対策体制

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)。

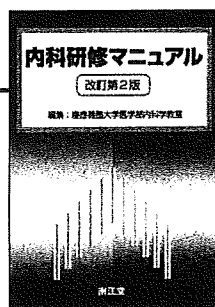
現在、厚生労働省の肝炎検診後の診療ガイドラインでも少なくとも年 1 回の専門医受診が推奨されており、IFN 施行率を上げるうえで、ガイドラインに即した地域診療体制の確立が重要である。石川県ではガイドラインを受けて肝疾患診療連携拠点病院、専門医療機関を整備し、Fig. 3 に示すような県全体での総合対策体制を打ち出している。

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、拠点病院が関わる必要があり、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

nkd

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。