

たんじゅうざん

胆汁酸今昔物語

「胎児—新生児期の胆汁酸に魅せられて」藤間貞彦……2

鼎談

「代謝ホルモンとして機能する胆汁酸—代謝性疾患から癌まで—」

榎島 誠／渡辺光博／松崎靖司（司会）……3

新しい視点：特集「Genericの現状」

「C型慢性肝炎に対するグリチルリチン注射剤の有効性とその後発品の功罪」林 純ほか……12

「薬学的観点から後発医薬品を考える」眞野成康……13

「Generic医薬品の品質について

—ウルソデオキシコール酸製剤の例—」堀切勇児ほか……14

「Generic（後発）医薬品の現状と今後」中木敏夫……15

「Generic医薬品使用促進に向けての薬剤師の役割」二神幸次郎……16

診療最前線Q&A

「Q：ウルソ600～900mg/日投与に際し、
下痢の発現が心配なのですが…」回答／滝川 一……17

胆汁酸EBM

「PSCに対するUDCA用量設定に関する多施設臨床試験」菅野啓司ほか……18

ニュース・話題

「医療崩壊」本田 宏……20

胆汁酸研究のあゆみ

「私とウルソ」吉川正英……21

おじゃまします—北から南から—

「ウルソ賞を励みに—臨床だけでなく研究にも興味を」黒木祥司……22

最新のガイドラインを学ぶ

「高血圧」檜垣寛男……25

研究会予告

「第25回日本静脈経腸栄養学会」……19 「第31回胆汁酸研究会」……19

「第26回日本胆膵生理機能研究会」……26

お知らせ／スナップ写真……27



アークメディア

表紙の説明

筑波大学附属病院院長時代の院長室での大菅俊明先生。
業務激務の中、胆汁酸研究などにつき目を輝かせながら語る
在りし日の先生が思い出されます。（松崎靖司編集委員）
写真提供：大菅奈々世様

C型慢性肝炎に対するグリチルリチン注射剤の有効性とその後発品の功罪



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野

林 純
古庄 憲浩

本邦ではC型慢性肝炎 (chronic hepatitis C; CHC)患者が多く存在し、その多くが肝癌へと進展するため、CHCに対しては肝癌発症防止効果も期待したインターフェロン療法が主として行われている。しかし、インターフェロン療法で効果が得られない症例や、その副作用のため治療困難な症例もある。このような症例に対する静注グリチルリチンは、肝機能検査の改善だけでなく、肝癌発症を抑制していることも報告されており、CHCにとっては重要な薬剤の一つである。

静注グリチルリチンである強力ネオミノファーゲンC (SNMC: ミノファーゲン社)は、1977年に二重盲検法により、慢性肝炎に有効であることが確認され、CHCに対しても汎用されている。その一方で、政府が勧める医療費削減のためこの薬剤の後発品が多く使用されているが、その効果が疑問視されていた。以上のことから、筆者らはSNMCとその後発品である静注グリチルリチン剤のCHCに対する効果を検討した。対象としたCHC患者はSNMC (60~100ml)を6カ月以上投与され、ALT値が平均151.6 IU/Lから63.2 IU/Lに低下した84例であった。このうち48例は後発品(投与量に変更していない)に変更したが、3カ月後にALT値は約2倍(p<0.0001)に上昇した。一方、SNMC継続投与36例ではALT値は低値に留まっていたことから(図1)、今回使用した後発品はCHCに対する効果はないと考えられた¹⁾。伯井ら²⁾はSNMCと4社の後発品の成分を調査し、主成分であるβグリチルリチンの成分が後発品では20%以上低濃度であると報告している。

一方、著者らは主成分であるβグリチルリチンがSNMCと同等に多く含まれているミノフィット(テルモ社) 60mlをCHC患者29例に6カ月間投与し、SNMC投与16例と比較検討した。ALT値はミノフィット群でもSNMC群と同程度に低下していた(図2)。また、SNMCからミノフィットに変更した例でもALT値は上昇しなかった(図3)³⁾。

以上のことから、後発品の製造販売会社は、薬剤の成分および先発品との差を正確に明示し、また、治験も行った後に販売するべきではないと思われる。

文献

- 1) 古庄憲浩, 中嶋 寿, 有山 巖, 他: C型慢性肝炎に対する静注グリチルリチン治療における強力ネオミノファーゲンC (SNMC) とその後発品による効果の比較. 臨牀と研究 80: 179-184, 2003
- 2) 伯井俊彦, 藤岡高弘, 下屋正則, 他: 各種グリチルリチン (GZ) 注射剤の成分に関する検討. 第86回日本消化器病学会抄録 A197, 2000
- 3) 林 純, 古庄憲浩, 村田昌之, 他: C型慢性肝炎に対するプレフィルドシリンジ製剤ミノフィット投与の有効性. 臨牀と研究 84: 1021-1025, 2007

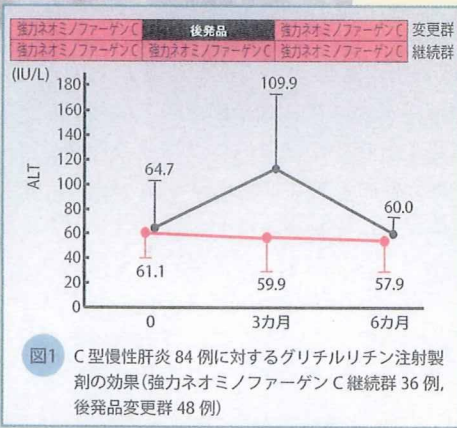


図1 C型慢性肝炎 84例に対するグリチルリチン注射剤の効果(強力ネオミノファーゲンC継続群 36例, 後発品変更群 48例)

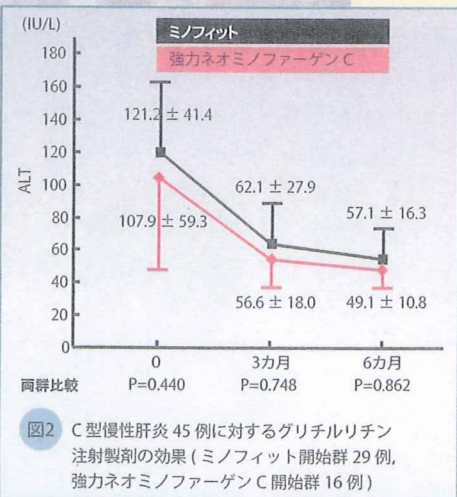


図2 C型慢性肝炎 45例に対するグリチルリチン注射剤の効果(ミノフィット開始群 29例, 強力ネオミノファーゲンC開始群 16例)

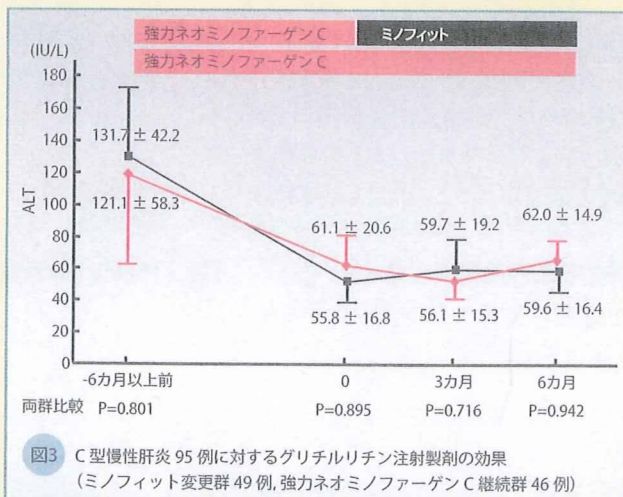


図3 C型慢性肝炎 95例に対するグリチルリチン注射剤の効果(ミノフィット変更群 49例, 強力ネオミノファーゲンC継続群 46例)

月刊糖尿病

Vol.1 No.2

DIABETES

2009
7
JUL.

特集

企画編集 ● 谷澤幸生

糖尿病治療薬

Up to Date

座談会

糖尿病治療薬 Up to Date

谷澤幸生・吉岡成人・石田 均・綿田裕孝



医学出版

www.igaku.co.jp

連載

糖尿病に合併する感染症

企画編集 永淵正法 九州大学大学院 医学研究院 保健学部門 感染症学 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 感染環境医学分野 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



要旨

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従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。

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

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⁾。

略称

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

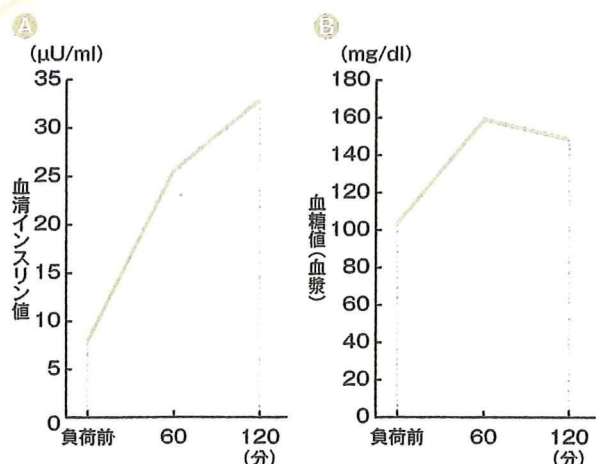


図1 食事負荷試験(クッキーテスト)によるインスリン面積と血糖面積
 A: AUC-Insulin (インスリン面積)
 インスリン抵抗性 > 110 mU/ml・hr
 B: AUC-Insulin × AUC-PG (血糖面積)
 インスリン抵抗性 > 22800 mU/ml・mg/dl・hr²

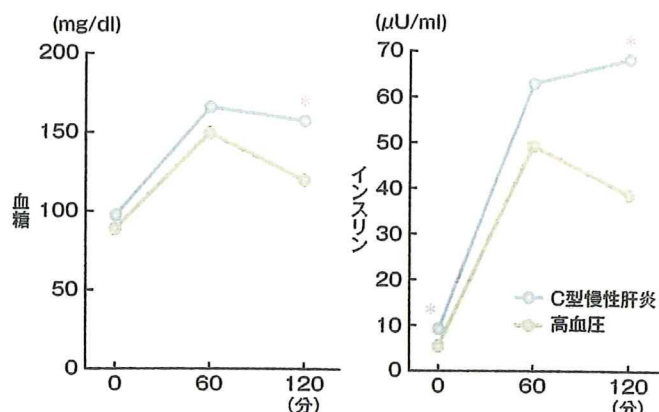


図2 非糖尿病C型慢性肝炎27例および非糖尿病高血圧27例における食事負荷試験(クッキーテスト)でのインスリン値および血糖値の推移の比較
 * P < 0.05 (C型慢性肝炎 vs. 高血圧)

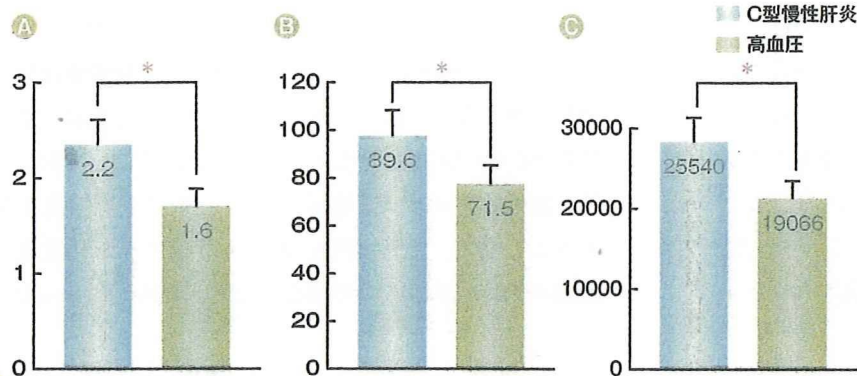


図3 非糖尿病C型慢性肝炎27例および非糖尿病高血圧27例におけるインスリン抵抗性の比較
 A: HOMA / B: AUC-IRI / C: AUC-IRI × AUC-PG
 * P < 0.05

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時間目で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に比較して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

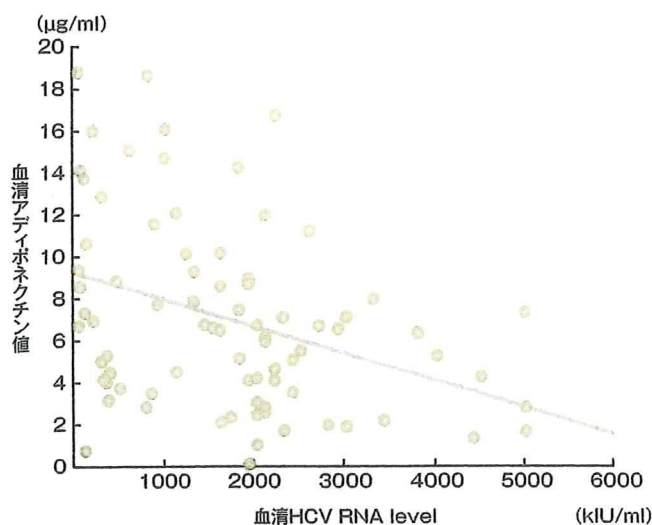


図4 C型慢性肝炎におけるHCV RNA量 (Amplicor HCV monitor法) と高分子アディポネクチンとの関連
* $P < 0.001$, $R = -0.40$

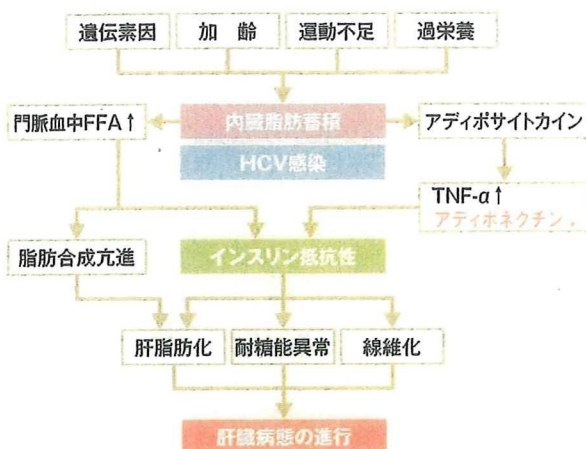


図5 C型肝炎ウイルスの感染とインスリン抵抗性および肝臓病態の進行との関連

して肝臓の病態を進行させると考えられる(図5)。

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。

5) 型肝炎ウイルス感染

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

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たが、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%と低いですが、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。

ルス量(100 kIU/ml以上)のC型肝炎に対しては、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、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

C型肝炎に対する 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

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HCV RNA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HCV RNA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

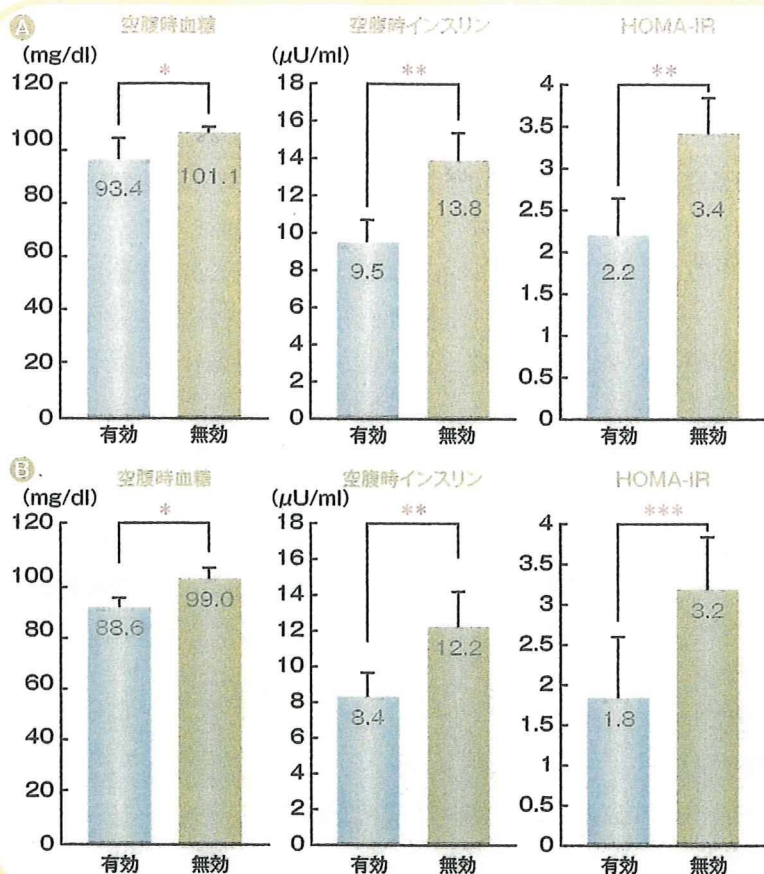


図6 C型慢性肝炎における pegIFN α -2b + ribavirin 併用療法の有効例および無効例空腹時血糖値、インスリン値および HOMA-IR
 A: genotype 1型(有効62例, 無効41例, 合計103例)
 * P=0.0258 / ** P<0.0001
 B: genotype 2型(有効37例, 無効7例, 合計103例)
 * P=0.1230 / ** P=0.0561 / *** P=0.0776

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).

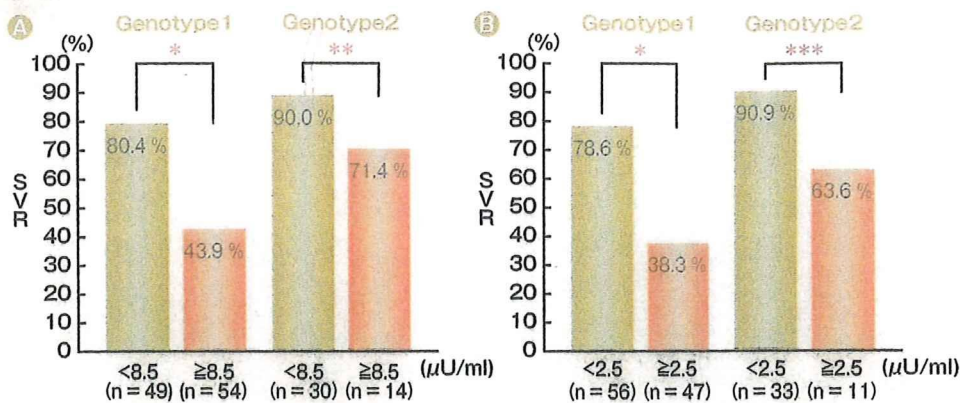


図7 C型慢性肝炎(genotype 1型103例, 2型44例)における pegIFN α -2b + ribavirin 併用療法の有効率と空腹時インスリン値およびHOMA-IRとの関連
A: 空腹時インスリン / B: HOMA-IR
* P<0.0001 / ** P=0.1843 / *** P=0.0538

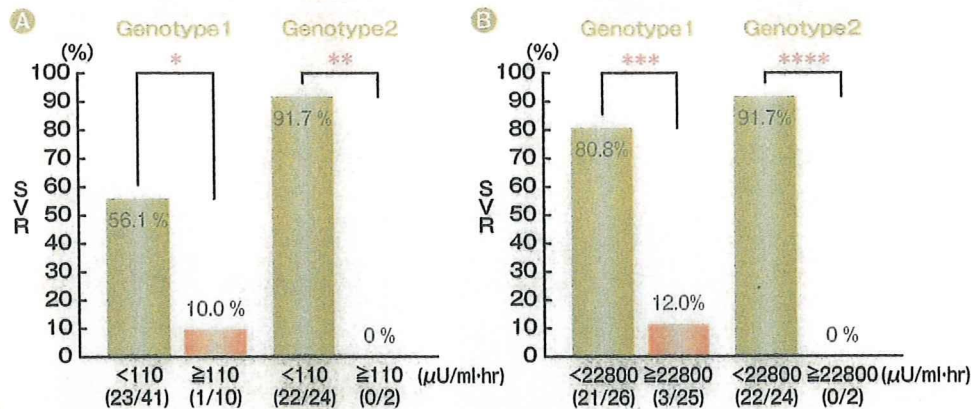


図8 食後負荷試験(クッキーテスト)を施行したC型慢性肝炎(genotype 1型51例, 2型26例)における pegIFN α -2b + ribavirin 併用療法の有効率と血糖面積および血糖面積×インスリン面積との関連
A: AUC-insulin / B: AUC-insulin X AUC-PG
* P=0.0124 / ** P=0.1843 / *** P<0.0001 / **** P=0.0185

genotype 2型44例では, 有効37例の平均空腹時血糖は88.6 mg/dl, 空腹時インスリンは84 μ U/ml, HOMA-IRは1.8で, 無効7例での平均空腹時血糖99.0 mg/dl, 空腹時インスリン122 μ U/ml, HOMA-IR 3.2に比較し低値であったが, 統計学的な有意差は認められなかった(図6-B).

これらをさらに解析してみると, genotype 1型では有効率は空腹時インスリンが8.5 μ U/ml以下で80.4%と8.5 μ U/ml以上の43.9%に比較し有意に高率であり, HOMA-IRが2.5以下では78.6%と2.5以上の38.3%に比較して有意に高率であった(いずれも $p < 0.0001$). genotype 2型44例では有効率はインスリンが8.5 μ U/ml以下で90.0%と8.5 μ U/ml以上の71.4%に比較し高率であったが有意差は認められず, また, HOMA-IRが2.5以下では90.0%と2.5以上の63.6%に比較して高率であったが, 有意差は認められなかった(図7).

さらに, 前述の食事負荷試験(クッキーテスト)が施行された genotype 1型51例(有効24例, 無効27例)および genotype 2型26例(有効24例, 無効2例)について 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詳細に検討した. genotype 1型の有効率をインスリン面積(μ U/ml \cdot hr)で見ると110以下の41例では56.1%と, 110以上の10例中10.0%に比較し有意に高率で($p < 0.05$), インスリン面積 \times 血糖面積(μ U/ml \cdot mg/dl \cdot hr²)で見ると22800以下の26例では80.8%と, 22800以上の25例中12.0%に比較し有意に高率であった($p < 0.0001$). genotype 2型ではインスリン面積110以下あるいはインスリン面積 \times 血糖面積22800以下は24例で, 有効率は91.7%であり, それぞれの値が110以上あるいは22800以上の2例中0.0%に比較して有意に高率であった($p < 0.05$)(図8).

以上, インスリン抵抗性を詳細に検討するとC型慢性

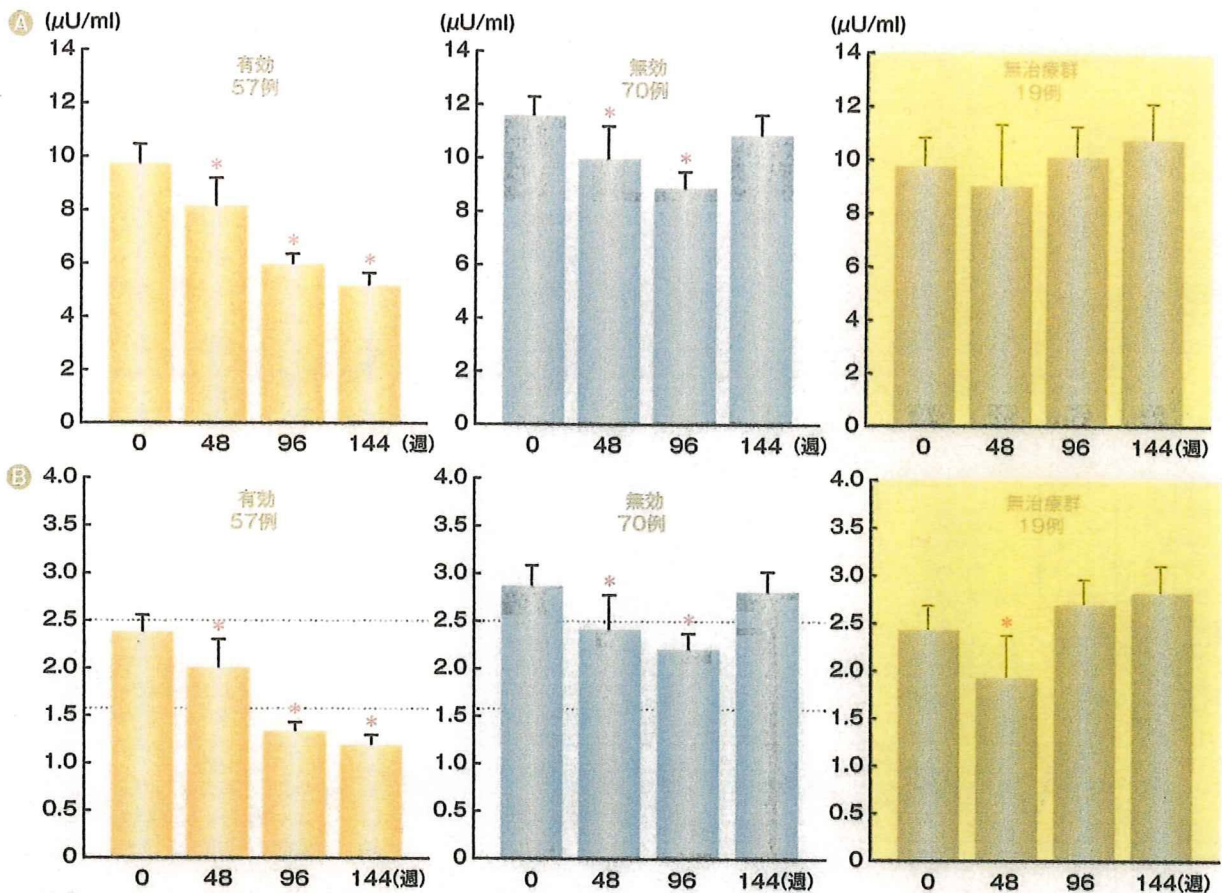


図9 C型慢性肝炎における pegIFN α -2b + ribavirin 併用療法後 127 例 (有効 57 例, 無効 70 例) および無治療 19 例のインスリン抵抗性の指標の推移
 A: 空腹時インスリン値の推移 (* $P < 0.05$: 登録時と比較)
 B: HOMA-IR の推移 (* $P < 0.05$: 登録時と比較)

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, 結果として肝癌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) と肝癌の関係を考えると, より直接的に肝癌発生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

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る、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⁾。

おわりに

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、肝臓発症だけでなく、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。

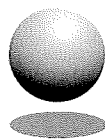
文献

- 金子能人・高橋理論・稲市春仁ほか(2002) C型肝炎と糖尿病【日本臨牀60(増刊号10)】; 633-6.
- 堤 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.
- 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.
- Furusyo N et al., Hepatol Res.37:1052-61.
- 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
- 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
- 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.
- 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 (はやしじゅん)

- 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は,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⁾。

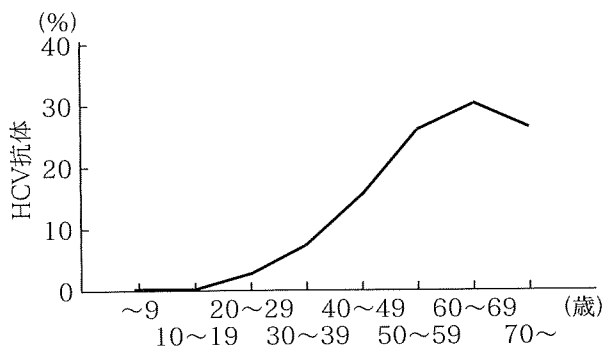


図1 1993年の福岡県星野村一般住民におけるHCV抗体の年齢別頻度

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績を中心に述べる。

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型急性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わ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型慢性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⁸⁾。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に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I)。

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 | 169 (1989年) | 26 (1998年) | 15.4 | 1.711 |
| 福岡県星野村 一般住民 | 769 (1993年) | 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プルから使用された¹⁵⁾。この原因として、この生理食塩水のアンプ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

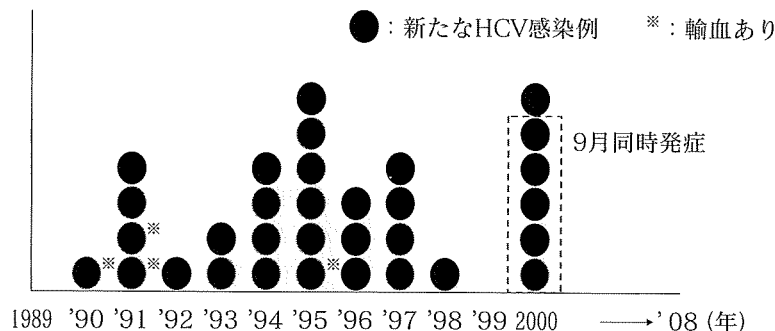


図2 某透析施設における新たなHCV感染例の推移

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^{3,4)}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

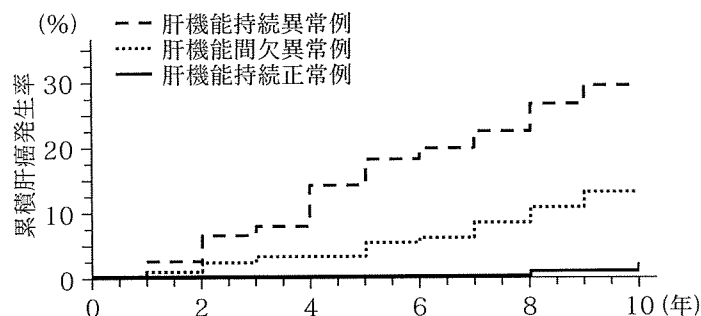


図 3 福岡県星野村における HCV 感染例 (IFN 未治療例) の推定累積肝癌発症率 (1993～2005 年)

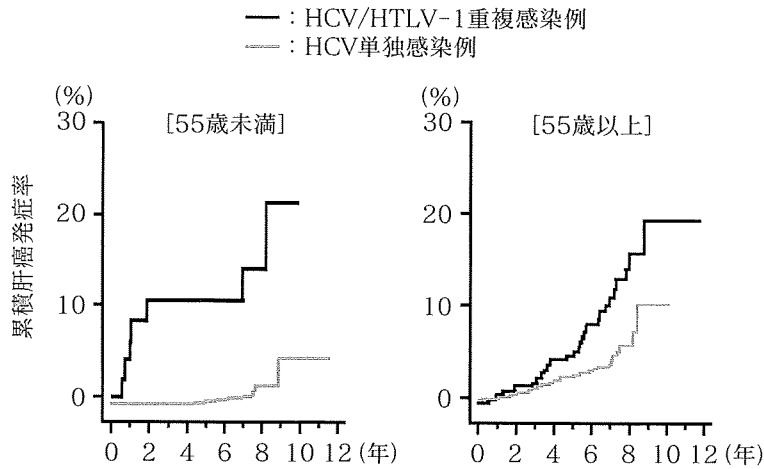


図4 長崎県壱岐市におけるHCV/HTLV-1重複感染例とHCV単独感染例の推定累積肝癌発症率の比較(1996~2002年)

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が高く、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. *日性感染症学会誌* **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 勲, 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

- active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* **346** : 1051-1055, 1995.
- 20) Kashiwagi K, Furusyo N, Kubo N et al : A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother* **9** : 333-340, 2003.

* * *