

<特別寄稿>

日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009 : C型肝炎の診断と治療

西口 修平^{1)*} 泉 並木²⁾ 日野 啓輔³⁾ 鈴木 文孝⁴⁾
 熊田 博光⁴⁾ 伊藤 義人⁵⁾ 朝比奈靖浩²⁾ 田守 昭博⁶⁾
 平松 直樹⁷⁾ 林 紀夫⁷⁾ 工藤 正俊⁸⁾

索引用語 : C型慢性肝炎 診断 治療 ガイドライン

はじめに

わが国のC型肝炎の特徴は、欧米に比し高齢であり肝組織所見の進展例が多く、経過観察中に高率に肝癌が生じてくることである。このため、患者背景の異なる欧米のガイドライン¹⁾はわが国では当てはまらない事項もあり、日本の患者の実態に即した独自のガイドラインの策定が必要である。このような指針を求めて、第45回日本肝臓学会総会(工藤正俊会長)において、C型肝炎(病態・診断・予後・治療)をテーマとしたコンセンサス パネルディスカッションが開催された。すでに、第5回、第7回、第10回の日本肝臓学会大会においても、同一テーマで討議されているため、今回が4回目となる。エビデンスレベルが高く、発表者と座長のコンセンサスが得られた事項で有益な情報を Informative statement とし、推奨すべき指針を Recommendation として取り上げた。エビデンスレベルが低い欧米のガイドラインでは採用されていないか、発表者と座長の予備検討において全員の賛同が得られなかった事項については、アンサーパッドで学会参加者に意見を求めた。その際、回答者の2/3以上の承認が得られれば Consensus Statement として採用した。アンサーパッドの参加者は200人であり、内訳は内科医

が88%、肝炎診療の経験年数が10年以上の医師が83%、肝臓学会専門医も83%を占めた。本稿では、紙面の都合で Informative statement や Recommendation は明記せず、パネルディスカッションにおいて活発な討議が行われ、結論が得られた Consensus Statement のみ全文を記載した。

1) 病態・診断・予後

1. C型肝炎の発症機序

C型肝炎ウイルス(HCV)の肝細胞への感染はHCV E2タンパクがCD81と結合することが必要であると報告されたが、その後 scavenger receptor class B type I (SR-B1) や claudin-1 (CLDN1) といった宿主タンパクも関与することが示された。さらに2009年になって occluding (OCLN) がHCV感染に不可欠であることが明らかとなった。興味深いことにCLDN1とOCLNはともにtight junctionに存在する分子であり、HCVが肝細胞に接着した後の細胞内への取り込みに重要であると考えられている。さらにCD81とOCLNはHCV感染の種特異性に関与する分子であることも示されている²⁾。

HCVの持続感染が成立するためには、宿主の自然免疫からの回避が必要である。最近、HCVによる自然免疫の抑制機構が明らかにされた。すなわち、複製中のHCV RNAの一部はPAMPとしてRIG-IやTLRに認識される。RIG-Iに認識されたシグナルはIPS-1を介して内因性のインターフェロン(IFN)シグナルを活性化する。産生されたIFNはIFNレセプターに結合してJak-STATシグナルを活性化してIFN応答遺伝子の発現を促す。しかし、HCV NS3/4A proteaseはIPS-1を断裂することでIFNシグナルを阻害しIFN産生を抑制する。また、HCVコアタンパクに誘導されるSOCS3はJak-

1) 兵庫医科大学内科学・肝胆膵科

2) 武蔵野赤十字病院消化器科

3) 川崎医科大学肝胆膵内科学

4) 虎の門病院肝臓センター

5) 京都府立医科大学消化器内科学

6) 大阪市立大学肝胆膵病態内科学

7) 大阪大学消化器内科学

8) 近畿大学消化器内科学

*Corresponding author: nishiguc@hyo-med.ac.jp

<受付日2009年9月16日><採択日2009年9月17日>

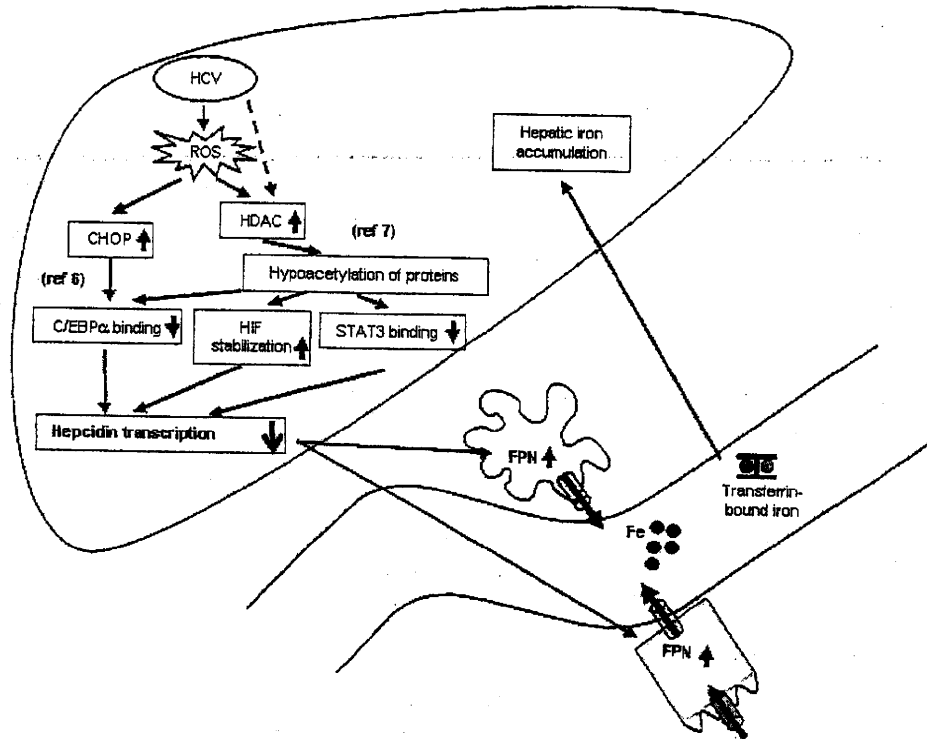


Fig. 1 Schematic diagram depicting the mechanisms underlying the hepatic iron accumulation induced by HCV

HCV-induced ROS reduces hepcidin transcription through the inhibited binding of CHOP and/or STAT3 to the hepcidin promoter, and/or stabilization of HIF that is negative hepcidin regulator.

HCV, hepatitis C virus; ROS, reactive oxygen species; HDAC, histone deacetylase; CHOP, C/EBP homology protein; C/EBP, CCAAT/enhancer-binding protein; HIF, hypoxia inducible factor; STAT, signal transducer and activation of transcription; FPN, ferroportin

STAT シグナルを阻害して IFN 応答遺伝子の発現を抑制し、NS5A タンパクは IL-8 の産生を亢進し、おそらく IFN 応答遺伝子の発現を変化させることで IFN の抗ウイルス効果を減弱させる。更には、NS5A や E2 タンパクは PKR に結合して、PKR の酵素活性を抑制することで IFN のウイルスタンパク翻訳抑制効果を阻害する³⁾。HCV は以上に示したような様々な機構で宿主の自然免疫を回避すると考えられる。

HCV の持続感染成立後の肝細胞障害では、酸化ストレスが重要な役割を担っている。HCV コアタンパクはミトコンドリアを傷害し活性酸素を産生し肝臓に酸化ストレスを引き起こす⁴⁾⁵⁾。さらには TNF α や SOCS-3 を介した insulin receptor substrate (IRS) の抑制によるインスリン抵抗性の亢進、MTP 抑制や SREBP1 亢進による肝脂肪化、hepcidin の転写抑制を介した鉄蓄積などを引き起こし、C 型肝炎に特徴的な病態を引き起こ

す (Fig. 1)⁶⁾⁷⁾。これらの病態は肝発癌とも深く関連しており、さらにはペグインターフェロン (PEG-IFN)・リバビリン (RBV) 併用療法の治療効果にも影響を与えることが報告されている。但し、肝内鉄過剰と抗ウイルス効果との関係については未だ一定の結論に至っていない。

Consensus Statement 1:

インスリン抵抗性と肝脂肪化は PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果と関連する。(Level 2a, Grade C)

このように C 型肝炎の発症機序は次第に明らかにされつつあるが、肝発癌予測と抗ウイルス療法の効果予測に不可欠なのが肝線維化の評価である。最近では elastography を用いた非侵襲的な肝線維化の評価もなされているが、中等度の線維化の評価は未だ困難である。「肝線維化の評価のために肝生検は必要か?」という質

Table 1 Factors associated with sustained virological response to 48-week peginterferon/ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b, identified by multivariate analysis (n=114)¹¹⁾

Factor	Category	Risk ratio (95% confidence interval)	P
Amino acid substitution in core region	1: double wild	1	0.004
	2: non-double wild	0.102 (0.022-0.474)	
LDL cholesterol (mg/dL)	1: < 86	1	0.005
	2: ≥ 86	12.87 (2.177-76.09)	
Gender	1: male	1	0.005
	2: female	0.091 (0.017-0.486)	
ICG R15 (%)	1: < 10	1	0.018
	2: ≥ 10	0.107 (0.017-0.678)	
γ-GTP	1: < 109	1	0.032
	2: ≥ 109	0.096 (0.0011-0.819)	
Ribavirin dose (mg/kg)	1: < 11.0	1	0.032
	2: ≥ 11.0	5.173 (1.152-23.22)	

問に対して、今回のアンサーパッドの集計では74%の賛同が得られた。

Consensus Statement 2:

肝発癌や抗ウイルス療法の治療効果と関連する宿主側因子として肝組織の線維化の程度 (staging) が重要であるが、stagingの評価には肝生検が推奨される。(Level 1, Grade C)

2. ウイルス変異と病態

C型肝炎の診断にはHCV RNAの測定とともに、ウイルス量、型 (genotype) の測定が重要である。さらにHCV RNA遺伝子の変異について新たな知見が得られている。これらの因子はC型肝炎に対するIFN療法 (RBVの併用療法を含む) の治療効果の予測に非常に重要である。ウイルス量の測定法は、2000年以降アンプリコアHCVモニター法が用いられてきたが、2007年末から高感度かつ広範囲の測定レンジをもつreal-time PCR法を用いた測定が可能となっている。このようなウイルス量とウイルスの型 (genotype または serotype) の測定はIFN治療の効果予測や治療中の抗ウイルス効果をみるなど臨床的な有用性が高い⁹⁾。

ウイルスの遺伝子変異は、主としてgenotype 1b型のウイルスで多く検討されている。IFN単独投与におけるNS5A aa2209-2248 (interferon sensitivity determining region; ISDR) 領域のアミノ酸変異数が治療効果に関係することが明らかになった。HCV-Jのアミノ酸配

Table 2 Effect of the IFN treatment on the annual incidence of hepatocellular carcinoma in each fibrosis staging

	Control	IFN-treated		
		All	SVR	non-SVR
Patient's number	490	2400	789	1658
Staging				
F1	0.45%	0.08%	0.11%	0.07%
F2	1.99%	0.54%	0.10%	0.78%
F3	5.34%	1.95%	1.29%	2.20%
F4	7.88%	4.16%	0.49%	5.32%

Data were adopted from IHIT study¹⁶⁾

列と比較してISDRのアミノ酸変異数が多い場合、IFN単独療法でのSVR率が高いことが報告されている⁹⁾。さらに現在治療の主体である、PEG-IFNとRBV併用療法 (48週間) においてもISDRの変異数は効果予測に重要である¹⁰⁾。

Consensus Statement 3:

ISDRの変異は、IFN単独またはRBVとの併用療法におけるSVRに関係するので、治療前に測定すべきである。(Level 2a, Grade B)

さらに、HCV Core領域のアミノ酸置換の有無 (70番目と91番目の変異) がPEG-IFNとRBV併用療法の

治療効果に関係することが報告された (Table 1)¹¹⁾。米国の報告でも Core 領域の 70 番目のアミノ酸置換が抗ウイルス作用に関係することが示された¹²⁾。

Consensus Statement 4:

Core 領域の 70 番目, 91 番目のアミノ酸置換は, IFN・RBV 併用療法における SVR, NVR に関係するため, 治療前に測定すべきである。 (Level 2a, Grade B)

また NS5A 領域の aa2334-2379 (IFN/ribavirin resistance determining region, IRRDR) のアミノ酸変異数が PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果に関係するという報告もある¹³⁾。さらに新規治療薬であるプロテアーゼ阻害剤では, NS3 領域の遺伝子変異が耐性に関係すると報告されている。一方, 発癌との関係では, Core 領域のアミノ酸置換の有無や NS3 蛋白の二次構造が関係するという報告もなされているが, これらの点に関しては, さらなる検討が必要である。

3. 自然経過と IFN 治療適応 (高齢者, PNALT を含む)

C 型慢性肝炎の 60~80% が慢性化するとされているが, 輸血後肝炎以外では感染時期が特定できないことが多く, また, 無症状で緩徐な経過をたどることが多いため C 型慢性肝炎の自然史には不明な点が多い。比較的若く HCV に感染した者を追跡した欧米の報告では, HCV 感染が感染者全体の生命予後に与える影響は少なく, 20 年近く経過した症例でも多くは肝線維化の進展も軽度にとどまるとしている¹⁴⁾。この成績は, 輸血後肝炎患者においては平均 20 年~30 年の経過で肝硬変へ進展し, 平均 30 年~40 年の経過で肝癌を併発するというわが国の報告とは進展速度が大きく乖離する¹⁵⁾。一方, C 型慢性肝炎の肝線維化の進展度と肝癌の発生との間の密接な関連性は多くの論文で示されており, わが国における肝硬変の年率発癌率は 5~8% に至る (Table 2)¹⁶⁾。このため, 以下のコンセンサスが得られた。

Consensus Statement 5:

わが国の肝硬変患者の年率発癌率は欧米より高く, 5~8% であることを考慮して治療適応を選択すべきである。 (Level 2b/3, Grade B)

C 型慢性肝炎患者の線維化の進展速度は症例によりまちまちであるが, Poynard T ら¹⁷⁾は無治療の C 型慢性肝炎平均の年率肝線維化進展率が 0.133 (stage) であると報告し, Shiratori Y ら¹⁸⁾も同様に 0.10 (stage) であるとしている。ALT 持続正常の C 型慢性肝炎患者では線維化の進展はさらに緩徐で, 5 年後の肝組織の線維化

に著変なかったとする報告や, 年率肝線維化進展率が平均 0.05 (stage) であったとする報告がある¹⁹⁾。最近では, アルコール多飲以外にも, 肝組織への鉄の過剰沈着, 肝脂肪化, インスリン抵抗性が C 型慢性肝炎の肝線維化を促進する因子であり, 生活習慣の改善が重要であるとされている。

以前より血清 ALT 値の高い肝硬変では発癌率が高かったが, ALT 値が 40 IU/l 以下の C 型慢性肝炎でも血清 ALT 値と発癌率が関連することが示された。実際の臨床の場では, C 型慢性肝炎患者の血清 ALT 値は 30 IU/l 以下に治療の目標値を設定すべきである。

Consensus Statement 6:

肝発癌予防のためには ALT 値を 30 IU 以下に保つべきである。 (Level 2a, Grade A)

また, わが国で C 型慢性肝炎患者に対する IFN 治療が始まって 20 年以上が経過し多くの患者が著効を得ているが, 著効後も肝癌が発症することが知られ, 治療前の肝組織の線維化進展例, 高齢者, 男性に肝癌併発のリスクが高いことが報告されている。Burno S ら²⁰⁾は著効を示した肝硬変症例の年率発癌率は非著効例の 3 分の 1 ではあるが, 依然, 0.66% であることを示した。

Consensus Statement 7:

C 型慢性肝炎や肝硬変患者では定期的な肝癌のスクリーニング検査を行うべきである。IFN 治療で著効が得られても, 特に肝線維化進展例, 高齢, 男性患者では肝発癌のリスクが高く, 定期的な画像診断・腫瘍マーカーによる検査が引き続き必要である。 (Level 2b, Grade A)

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法では Peg-IFN・RBV 併用療法が第一選択の治療法であるが, 両薬剤には多くの副作用がある。特に高齢者ではグレード 3 以上の副作用の発生率が高く, 両薬剤の減量を余儀なくされることも少なくない。しかし, IFN 治療の年齢制限については, 上限なし 35%, 75 歳まで 64% という意見であり, わが国では高齢者にも積極的に IFN 治療を導入していることが明らかとなった。AASLD のガイドラインでは, 治療適応は病態の重症度, 副作用のリスク, 完治の可能性, 生命予後への影響, 患者の治療への意欲などを総合的に捉え, 個別化して判断すべきであるとしている¹⁾。さらに, Zeuzem S ら²¹⁾が遺伝子型 1 型の ALT 持続正常の C 型慢性肝炎患者に対する Peg-IFN・RBV 併用療法の著効率が 40% であることを報告

して以来、わが国でも ALT 正常の C 型慢性肝炎患者に対する治療が広く行われるようになり、「肝癌抑制を目指した ALT 正常の C 型慢性肝炎患者に対する治療ガイドライン」が示されている（厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業熊田班）。同班の共同研究において、ALT 正常例であっても血小板数が 15 万以下では、組織学的に繊維化が進展している症例が多いことが明らかにされた (Fig. 2)²²⁾。今回のパネルディスカッションにおいても、IFN の投与対象として下記のコンセンサスが得られた。

Consensus Statement 8:

IFN 治療は肝組織の Grade/Stage をふまえ、心身の状態、完全著効や生命予後改善の可能性、重篤な副作用を惹起する可能性を個別に評価して考慮する。特に高齢者においても、肝疾患が生命予後を規定する場合には、安全性に十分配慮し IFN 治療を考慮すべきである。(Level 6/3, Grade A)

Consensus Statement 9:

HCV RNA 陽性で治療禁忌に該当しない成人は、原則として IFN 治療適応がある。肝発癌抑制を目指した場合、ALT 30 IU/l 以下かつ血小板数 15 万/ μ l 未満であれば IFN 治療の適応であり、経過観察中に ALT 31 IU/l 以上となった症例も治療を考慮すべきである。ALT 30 IU/l 以下かつ血小板数 15 万/ μ l 以上では原則経過観察であるが、治療の希望が強い場合、年齢、ウイルス量と遺伝子型、肝線維化の進展度、合併症の有無、副作用の素因を総合的に評価し、治療の可能性と治療のリスクをふまえて治療を考慮すべきである。(Level 3, Grade B)

2) 治療

1. PEG-IFN・RBV 併用療法

わが国では、PEG-IFN・RBV 併用療法に対して 2 つの全国臨床試験が行われた²³⁾²⁴⁾。その結果、本療法は低ウイルス量の初回治療症例を除く C 型慢性肝炎の標準治療となっている。これらの試験では、genotype 1b かつ高ウイルス量症例におけるウイルス学的著効 (SVR) を期待しがたい因子として、高齢者、女性、線維化進行例、前インターフェロン治療無効例、投与期間 80% 以下が、挙げられている。これらの解析結果で欧米と特に異なる点は、女性が男性より SVR 率が低いことである。しかし、わが国における市販後の複数の臨床研究ではこれを支持するデータが多く認められ²⁵⁾²⁶⁾、次の

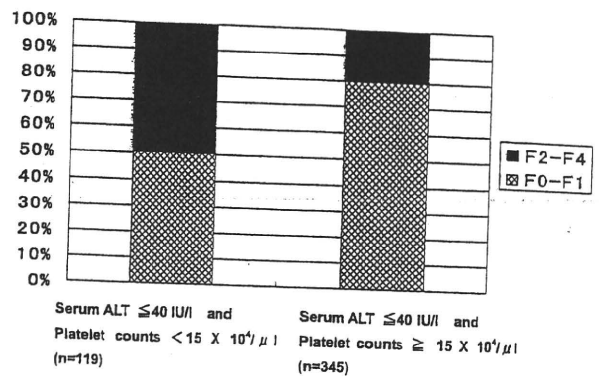


Fig. 2 The relation between platelet counts and the histological findings in the patients with normal ALT.

Forty hundred and sixty four HCV carriers with normal serum ALT (≤ 40 IU/l) were classified according to the platelet counts. Around 20% of patients with ALT ≤ 40 IU/l and platelet counts $\geq 15 \times 10^4/\mu$ l (n=345) were in stage F2-4, whereas approximately 50% of patients with ALT ≤ 40 IU/l and platelet count $< 15 \times 10^4/\mu$ l (n=119) were in stage F2-4²²⁾.

consensus statement が採用された。

Consensus Statement 10:

PEG-IFN・RBV 併用療法において、ウイルス学的非著効に至りやすい症例の特徴は、60 歳以上の高齢者、とくに高齢女性、線維化進行例、過去の IFN 単独治療無効例、投与期間 80% 以下の症例、などが挙げられる。(Level 2a, Grade B)

治療中の HCV RNA の消失時期と SVR との間には密接な関連がある。全国臨床試験の成績では²³⁾²⁴⁾、アンプリコア法で測定した HCV RNA が投与開始後 4 週で消失した症例の SVR 率は 100%~76%、5 週以降 12 週までに消失した症例でも 73%~71% と高率であった。しかし、13 週以降 24 週までに消失した症例では 36%~29% で 48 週治療では再燃が増え、24 週以降に陰性化した症例からは 1 例も SVR が得られなかった。従って、治療中の HCV RNA 陰性化時期および減少率は治療効果の予測に有用であり、HCV RNA 測定時期は、4 週、12 週、24 週が推奨される。

HCV RNA (アンプリコア法) が 12 週で 2 log 以上の低下または 24 週で陰性化が得られなければ、SVR は得られない。従って、欧米の practice guideline では、このような症例に対して治療中止が推奨されている。しかし、わが国における 52 例の後ろ向き検討では、再燃

例, 無効例における治療終了後 6 カ月の ALT 正常化率はそれぞれ 56% (5/9), 62% (8/13) で, 1 例を除いて全例で治療終了 2 年後までの長期の biochemical response が得られた²⁷⁾. 従って, 欧米と異なりわが国においては以下のコンセンサスが得られた.

Consensus Statement II:

Genotype 1 型において, HCV RNA が 12 週で 2 log 以上の低下または 24 週で陰性化が得られなければ, 48 週間の標準治療ではウイルス学的著効は得られない (Level 1, Grade A). しかし, 24 週時 HCV RNA が陰性化しなくても長期の biochemical response が得られることがあり, ALT が正常化していれば治療を継続する意義がある. (Level 4, Grade C)

Genotype 1 に対する 72 週投与の有用性については, これまで 5 つランダム化比較試験が報告されている^{28)~32)}. いずれも IFN の治療法や無作為化する対象症例が異なるため, これらの結果を画一的に評価することはできない. しかし, サブ解析をすると HCV RNA が 13~24 週に陰性化する, いわゆる late virological responder では 72 週投与の有用性が示されている.

わが国においても, genotype 1b 高ウイルス量 113 例において, 48 週投与群と HCV RNA が陰性化してから 44 週間延長投与する群で無作為比較試験が行われており, SVR 率は通常投与群で 36%, 延長投与で 53% であり, 特に HCV RNA が 16~24 週に陰性化した症例で延長投与の SVR 率が有意に高かった (9% vs. 78%, $p=0.005$)³³⁾. また, Akuta らは, 年齢, 性別, HCV RNA 陰性化時期を合わせた case-control study を行い, 48 週投与 ($n=130$) のウイルス学的著効率が 33% であったのに対し, 72 週投与 ($n=65$) では 62% と高率であり, 特に 70 番 91 番コア変異例と ISDR 野生例で 72 週投与の有用性があったと報告している³⁴⁾. 従って, Genotype 1 型において, HCV RNA (アンプリコア法) が 12 以降 24 週までに陰性化する症例では 72 週延長投与を推奨する.

最近では, HCV RNA の陰性化の判定には, 従来法より感度の高いリアルタイム PCR 法を用いている. リアルタイム PCR を用いた 72 週投与の有用性については十分なエビデンスはないが, 36 週までに HCV RNA が陰性化した症例からでも 72 週投与で SVR が得られている. 従って, 次の consensus statement が採用された.

Consensus Statement 12:

リアルタイム PCR 法を用いた場合, 36 週までに陰性化すれば 72 週投与でウイルス学的著効率の向上が得られる. (Level 2b, Grade C)

一方, Genotype 2/3 型における短期投与の有用性については, これまで 6 つのランダム化比較試験が報告されている^{35)~40)}. しかし, その有用性については一致した見解が得られていない. 最近 Mangia らは, 12 週短期投与における再燃に因する因子を解析し, 年齢 45 歳以上, 血小板数 14 万/ μL 未満, BMI 30 kg/m^2 以上が関連すると報告した⁴¹⁾. すなわち, これらの再燃因子を有する症例では短期投与は行うべきではなく, 高齢者や線維化進展例の多いわが国では, 一般的に短期投与を推奨されない.

欧米では, 個々の治療効果の規定因子は HCV 陰性化時期などの治療に対するウイルスの反応性に帰納するとの考え方が支配的である. 従って, 欧米の practice guideline では治療中のウイルスの反応性のみによる画一的な推奨が行われている. しかしわが国では, 再燃因子の有無によりたとえ同様の治療中の反応性が得られたとしても最終治療効果は異なることが示唆されている. 例えば, Akuta らは viral kinetics に因する因子を検討し, 同じ EVR が得られても女性と高度線維化例では SVR 率が低いことを報告している⁴²⁾. 従って, PEG-IFN・RBV 併用療法では, 治療中のウイルス反応性を考慮して治療期間を設定すべきであるが, 再燃リスクを有する症例の多いわが国では, 治療期間の最適化には年齢や性別などの再燃因子を考慮すべきである.

Helibling は代償性肝硬変 124 例を RBV 1000/1200 mg (標準投与量) 群と 600/800 mg (低用量) 群に無作為に割付し PEG-IFN と併用療法を行い, 有用性を検討した⁴³⁾. その結果 SVR 率は標準投与量群で 52%, 低用量群で 38% と前者で良好であった. 重篤な副作用はそれぞれ 14%, 18% で, 薬剤減量を必要とした症例は 78%, 57% であった. SVR に寄与する因子は genotype 2/3 と血小板 $150 \times 10^9/\text{L}$ 以上であった. 従って, わが国においても代償性肝硬変に対して, PEG-IFN/RBV 併用療法は可能であるが, 副作用出現に対して注意が必要である. (Level 1, Grade A)

過去の通常型の IFN (RBV 併用例を含む) に対して無効または再燃した症例に対する, PEG-IFN・RBV 併用療法の有用性を検討したランダム化比較試験はこれまで 7 つある^{44)~50)}. これらの SVR 率は 6% から 45%

と様々であるが、とくに過去の治療における再燃例では、再治療効果が高い。一方、AASLDのpractice guideline¹⁾では、過去に十分なPEG-IFN・RBV併用療法が行われた再燃・無効例に対しては、PEG-IFN・RBV併用療法の再投与は推奨されていない。しかし最近、過去のPEG-IFN・RBV併用療法の再燃・無効例であっても、PEG-IFN・RBVの再投与により12週でHCV RNAの陰性化が達成されれば、48~72週投与により48%~68%のSVR率が得られたとの報告がある^{45)~52)}。再治療により12週陰性化が得られる症例を治療前に同定することは現時点では困難であることや、プロテアーゼ阻害薬の開発状況を考慮すると依然議論の余地はあるが、以下のconsensus statementが採用された。

Consensus Statement 13:

過去のIFN療法の再燃・無効例であっても、PEG-IFN・RBV併用療法の再治療で、HCV RNAの12週陰性化が達成されれば、ウイルス学的著効が期待できる。(Level 2b, Grade B)

2. 従来型IFNあるいはPEG-IFN単独療法の位置づけ

我が国では、1992年にC型慢性肝炎に対するIFN単独治療が開始され、その臨床的効果が多数報告されている。しかし現在では、1b・高ウイルス量例に対する標準治療はPEG-IFN・RBV併用療法となり、HCV排除を目的とする単独療法の適応は、一部の患者に限定されている。IFNあるいはPEG-IFN単独治療の対象として、1. 低ウイルス症例、2. リバビリン併用困難例(慢性腎不全など)、3. 急性肝炎例、4. 肝癌根治例、5. 維持療法(線維化進展例や抗ウイルス療法抵抗例)が挙げられている⁵³⁾。

アンサーパッドにおいて、「初回治療例において、低ウイルス量の患者にふさわしい治療は？」と質問したところ、PEG-IFNまたはIFN単独療法は60%に支持されたが、最初からIFN・RBVの併用療法を行うとする意見が37%に見られた。欧米のガイドラインではPEG-IFN・RBV併用療法のみを推奨しているが、我が国では初回の低ウイルス量例にはPEG-IFNあるいはIFN単独療法も一定の評価を受けていることが示された。

急性HCV感染は、70%程度が慢性感染に移行するため、治療介入が必要である。急性C型肝炎患者で持続感染への移行が疑われる症例では、発症後12週から24週以内にIFN6MIU週3回あるいはPEG-IFN週1回12~24週間の単独治療が推奨される。しかし、リバビリンの併用が治療効果を向上した成績がなく、単独療法で

十分な有効性が期待できる⁵⁴⁾。

わが国ではIFNの発がん抑制効果について多くの臨床的検討が行われてきた^{55)~57)}。肝硬変例を対象とするメタアナリシス解析ではIFN投与により発癌率が低下することが確認されている。また線維化進展例(F3-F4)においてもIFN投与にてHCVが排除されると発癌率が低下し予後改善効果があることも報告されている¹⁶⁾。我が国の成績では、60歳以上の患者への少量長期IFN単独治療は、ALTおよびAFPの低下を誘導し非治療群と比較して肝発癌を抑制することが示されている⁵⁶⁾。さらに、我が国を含めて複数の施設から肝癌根治治療例に対するIFNの発癌抑制効果が報告されている⁵⁷⁾。特に、IFN投与群では二次再発、三次再発が低下することも注目すべき効果である⁵⁸⁾。一方、欧米で実施された前向きランダム化試験(HALT-C)ではPEG-IFN・RBV無反応例に対するPEG-IFN少量長期投与が肝疾患の進展を阻止しなかったことが示された⁵⁹⁾。すなわちIFN維持療法に関する欧米と我が国の臨床成績が相反する結果が示された。この理由として、我が国の治療対象が高齢であり、かつ肝発癌率が高いことが治療介入による効果の差になっていることが推測され、今後明らかにすべき課題である。

今回、SVRが期待できない場合でも、「IFN長期投与はALT値の低下が見られれば、肝発癌抑制や生命予後の改善効果を期待できるか？」という質問に対し、89%の同意が得られた。

Consensus Statement 14:

肝癌根治例では生命予後延長効果を期待したIFN投与を推奨する。(Level 1, Grade A)

Consensus Statement 15:

SVRが期待できない場合でも、IFN長期投与はALT値の低下が見られれば、肝発癌抑制や生命予後の改善効果が期待できる。(Level 2a, Grade B)

3. 治療方針のコンセンサス

C型肝炎に対する治療方針として、C型肝炎の治療目標、抗ウイルス療法の治療適応、PEG-IFN・RBV併用療法(薬剤投与量との関係)、ウイルス排除不能例・肝硬変例の治療、新規抗ウイルス剤の各項目について、下記のようにまとめた。

治療目標

治療目標の第一は、HCV RNA排除による肝炎治癒であり、IFN治療によってウイルス排除が得られた場合

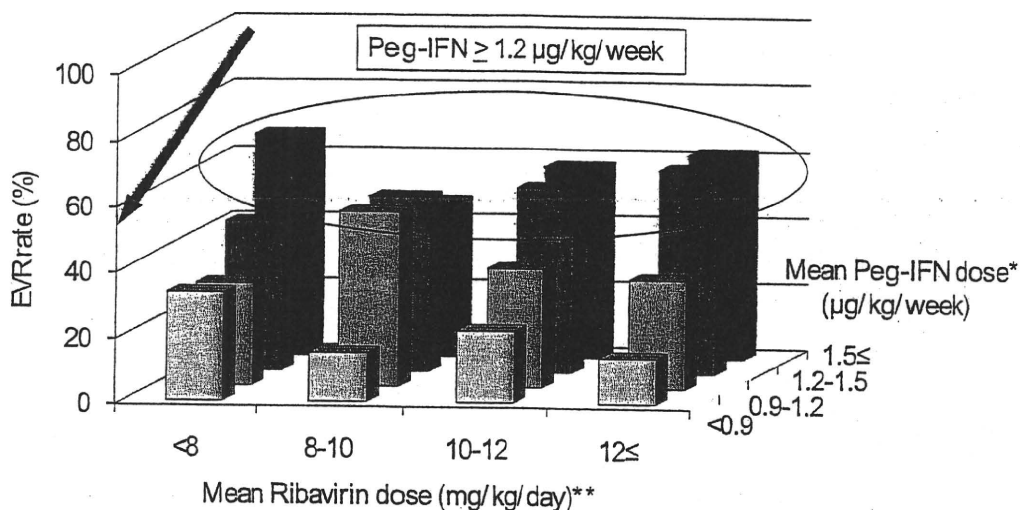


Fig. 3 C-EVR rate according to PEG-IFN alfa-2b and ribavirin doses during 12 weeks after start of therapy. *, $p < 0.0001$; Peg-IFN **, $p = 0.34$; Ribavirin (Mantel-Haentzel chi-square test). The c-EVR rates were 54% and 56% for patients who received more than 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ and 1.2-1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ of Peg-IFN alfa-2b and declined to an average rate of 38% in patients given 0.9-1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ of Peg-IFN alfa-2b, to an average rate of 22% in patients given less than 0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ of Peg-IFN alfa-2b. ⁶¹⁾

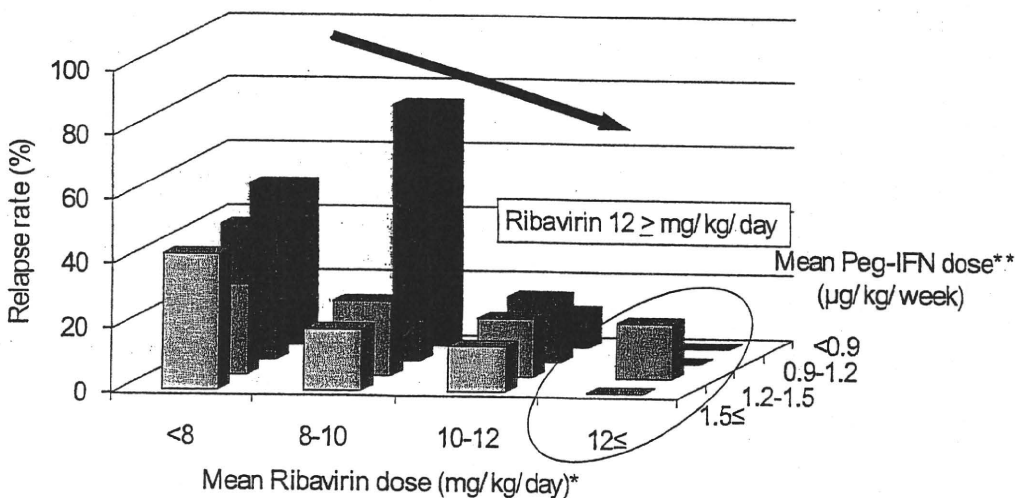


Fig. 4 Relapse rate according to Peg-IFN alfa-2b and ribavirin doses during treatment of patients who completed treatment. *, $p = 0.0001$; Ribavirin **, $p = 0.15$; Peg-IFN (Mantel-Haentzel chi-square test). The relapse rate was 60% in patients receiving less than 6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ of ribavirin, and declined to 41% at 6-8 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$, 27% at 8-10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$, 22% at 10-12 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ and 11% in patients given ≥ 12 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$. ⁶²⁾

には、肝発癌抑止効果や生命予後改善が得られる。現時点で最も治療効果の高い抗ウイルス療法は Peg-IFN・RBV 併用療法である。第二の目標として、ウイルス排除ができない場合には肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指すことが重要である。

治療適応

治療適応については、C型肝疾患が患者の予後を規定し、薬剤の副作用への対処が可能であると考えられる症例を抗ウイルス療法の対象とする。このうち、良好な治療効果が予測される症例が、“良い適応”症例である。さらに、SVRの可能性が低い高齢者や線維化進展例でも、合併疾患がなければ抗ウイルス療法を提示す

べきであるということに88%の同意が得られた。

Consensus Statement 16:

C型肝炎が患者の予後を規定し、薬剤の副作用への対処が可能であると考えられる症例は抗ウイルス療法の対象とする。(Level 6, Grade B/C)

たとえば、SVRの可能性が低い症例でも合併疾患がなければ抗ウイルス療法を提示すべきである。

Peg-IFN・RBV 併用療法 (薬剤投与量との関係)

Genotype 1 型における EVR (治療開始 12 週の HCV RNA 陰性化) の達成には、Peg-IFN 投与量が用量依存性に関与する (Fig. 3)。Peg-IFN α 2a 投与量 80% 以上⁶⁰⁾あるいは Peg-IFN α 2b 平均投与量 1.2 μ g/kg/週以上⁶¹⁾を目標とし、極力、減量投与開始は避ける (Level 2b/3, Grade B)。また、Genotype 1 型のウイルス陰性化例における治療後再燃には、RBV が用量依存性に関与し、予定投与量の 80% 以上あるいは平均投与量 10 mg/kg/日 (可能であれば 12 mg/kg/日) 以上を目標とする⁶²⁾ (Level 2b/3, Grade B) (Fig. 4)。一方、Genotype 2/3 型における減量 (PegIFN α 2a 135 μ g/週 あるいは PegIFN α 2b 1.0 μ g/kg/週, RBV 400 mg/day) については、治療効果に有意な影響を及ぼさないものと考えられる (Level 2a, Grade B)^{63)~65)}。

ウイルス排除不能例・肝硬変例の治療

IFN 療法を積極的に行うことが治療の第一選択であるが、IFN 非適応例や無効例に対しては肝庇護療法や瀉血療法の重要性は認識されており、77% の同意が得られた。

Consensus Statement 17:

IFN 非適応例や IFN で ALT 値や AFP の改善が得られない症例には、肝庇護剤による治療を行い、効果不十分な場合は、瀉血療法を併用する。(Level 3/6, Grade B/C)

次に、代償性肝硬変では、IFN を主体とした治療で HCV RNA 排除を目指し、非代償性肝硬変では、肝予備能の改善や発癌予防を目標とした治療を行う。代償性肝硬変で発癌予防を目指す場合には、AST・ALT 値、AFP 値の改善を目標とし、IFN のみでなく肝庇護剤、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療することが望ましい。AASLD guideline¹⁾では、“C 型慢性肝疾患に対して抗ウイルス療法が奏功しない場合、肝移植を考慮する” という方針のみにとどまるのに対し、肝不全への進展、発癌予防に向けた

わが国独特の肝庇護療法に対して、91% の同意が得られた。

Consensus Statement 18:

代償性肝硬変で発癌予防を目指す場合には、AST・ALT 値、AFP 値の改善を目標とし、IFN のみでなく肝庇護剤、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療する。

新規抗ウイルス剤

新規抗ウイルス剤として、プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤などが有効であり、PEG-IFN/RBV との併用で著効率が向上する (Level 1b, B)。特に、プロテアーゼ阻害剤である Telaprevir (VX950) に Peg-IFN・RBV を加えた 3 者併用療法では、新規症例で 6~7 割⁶⁶⁾、PEG-IFN・RBV 併用療法の再燃例で約 7 割、無効例でも約 4 割に SVR を認めている。

今後の治療方針として、より早期のウイルス排除が期待される線維化進展例や高齢者では PEG-IFN・RBV 併用療法を行うが、それ以外の症例では新規治療を考慮に入れた治療選択が必要となる。

おわりに

わが国の C 型肝炎は、欧米に比し高齢で組織進展例が多い。このため、年率発がん率が高く、IFN 治療に対しても有効率が低く副作用の発現が多い。このような患者背景に即したわが国独自のエビデンスの確立が求められるが、現状では信頼度の高い情報が集積されていないものも多い。今回、アンサーパッドを用いて聴取したわが国の肝臓専門医の意見を基に、これらの多くをコンセンサスステートメントとしてまとめた。肝臓専門医の共感が得られた提言ではあるが、国際的に承認されるためには全国的な多施設研究による今後の検証が必要である。その一方で、わが国の患者の現状は欧米の患者の未来像を示している可能性が高いことから、日本の実情に即したガイドラインを海外にむけて発信し批判の俎上に載せることは、日本肝臓学会が果たすべき重要な役割と考える。このため、本論文に Informative statement や Recommendation を追記して Hepatology Res. にも掲載する。

文 献

- 1) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology

- 2009; 49: 1355—1374
- 2) Pietschmann T. Virology: Final entry key for hepatitis C. *Nature* 2009; 457: 797—798
 - 3) Gale M Jr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 939—945
 - 4) Moriya K, Nakagawa K, Santa T, et al. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 4365—4370
 - 5) Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002; 122: 366—375
 - 6) Nishina S, Hino K, Korenaga M, et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology* 2008; 134: 226—238
 - 7) Miura K, Taura K, Kodama Y, et al. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology* 2008; 48: 1420—1429
 - 8) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al. Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994; 19: 1088—1094
 - 9) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, 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* 1996; 334: 77—81
 - 0) Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, et al. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 2008; 48: 1753—1760
 - 1) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, 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* 2007; 46: 403—410
 - 2) Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, et al. Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J Virol* 2007; 81: 8211—8224
 - 13) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 2008; 48: 38—47
 - 14) Kenny-Walsh E, for the Irish Hepatology Research group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228—1233
 - 15) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12 (4): 671—675
 - 16) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131 (3): 174—181
 - 17) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METEVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825—832
 - 18) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132 (7): 517—524
 - 19) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599—605
 - 20) Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579—587
 - 21) Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724—1732

- 22) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guideline for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 2008; 38: 27—36
- 23) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 他. Genotype 1 かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPEGインターフェロン α -2bとリバビリン48週併用療法の有効性. *肝胆膵* 2004; 49: 1099—1121
- 24) Sakai T, Iino S, Okuno T, et al. High response rates with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) in treatment-naive Japanese chronic hepatitis C patients: a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial. *J Hepatol* 2006; 44: S224
- 25) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1317—1324
- 26) Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, et al. Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7225—7230
- 27) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load. *Hepatol Res* 2007; 37: 787—792
- 28) 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—1109
- 29) Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451—460
- 30) Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Customizing treatment with peginterferon alfa-2a (40kD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in patient with HCV genotype 1 or 4 infection: interim results of a prospective randomized trial (abstract #390). *Hepatology* 2006; 44: 336
- 31) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688—1694
- 32) Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, et al. Extended treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1-infected slow responders: final results of the SUCCESS study (abstract #141). *J Hepatol* 2009; 50: 58
- 33) Ide T, Hino T, Ogata K, et al. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 70—75
- 34) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J Med Virol* 2009; 81: 452—458
- 35) Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609—2617
- 36) von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522—527
- 37) Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124—134
- 38) Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; 47: 35—42
- 39) Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008; 47: 1837—1845
- 40) Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepa-

- titis C. *Gut* 2007; 56: 553—559
- 41) Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2009; 49: 358—363
 - 42) 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* 2007; 79: 1686—1695
 - 43) Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006; 13: 762—769
 - 44) Bergmann JF, Vrolijk JM, van der, Schaar P, et al. Gamma-glutamyltransferase and rapid virological response as predictors of successful treatment with experimental or standard peginterferon-alpha-2b in chronic hepatitis C non-responders. *Liver Int* 2007; 27: 1217—1225
 - 45) Diago M, Crespo J, Oliveira A, et al. Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1131—1138
 - 46) Carr C, Hollinger FB, Yoffe B, et al. Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C. *Liver Int* 2007; 27: 1111—1118
 - 47) Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, et al. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1956—1961
 - 48) Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2453—2462
 - 49) Herrine SK, Brown RS Jr, Bernstein DE, et al. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 719—726
 - 50) Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015—1023
 - 51) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 528—540
 - 52) Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alpha/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136: 1618—1628
 - 53) 熊田博光. 「厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策事業 (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 20 年度総括・分担報告書」
 - 54) Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1283—1297
 - 55) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051—1055
 - 56) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79: 1095—1102
 - 57) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 963—967
 - 58) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003; 138: 299—306
 - 59) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429—2441
 - 60) Yamada G, Iino S, Okuno T, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-

- alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 9—16
- 61) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Pegylated interferon alpha-2b affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009; 16: 578—585
- 62) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, et al. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009; 16: 586—594
- 63) Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609—2617
- 64) Weiland O, Hollander A, Mattsson L, et al. Lower-than-standard dose peg-IFN alfa-2a for chronic hepatitis C caused by genotype 2 and 3 is sufficient when given in combination with weight-based ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15: 641—645
- 65) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat* in press.
- 66) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827—1838

JSH Consensus Kobe 2009: Diagnosis and Treatment of Hepatitis C

Shuhei Nishiguchi¹⁾*, Namiki Izumi²⁾, Keisuke Hino³⁾, Fumitaka Suzuki⁴⁾,
Hiromitsu Kumada⁴⁾, Yoshito Ito⁵⁾, Yasuhiro Asahina²⁾, Akihiro Tamori⁶⁾,
Naoki Hiramatsu⁷⁾, Norio Hayashi⁷⁾, Masatoshi Kudo⁸⁾

Key words: chronic hepatitis C diagnosis guideline treatment

Kanzo 2009; 50: 665—677

- 1) Hyogo Medical University
- 2) Musashino Red Cross Hospital
- 3) Kawasaki Medical University
- 4) Toranomon Hospital
- 5) Kyoto Prefectural University of Medicine
- 6) Osaka City University
- 7) Osaka University
- 8) Kinki University

*Corresponding author: nishiguc@hyo-med.ac.jp

肝がんの 地域連携パス活用と 連携体制構築

武蔵野赤十字病院

我が国では年間約3万4千人が肝がんで死亡しており、肝がんは悪性新生物による死亡原因として重要な位置を占めている。したがって、肝がん対策は我が国にとって極めて重要な課題であり、我々肝臓専門医は、肝がんの撲滅に対し重大な使命を負っていると考えられる。しかし、一口に「肝がん撲滅」と言っても、肝臓専門医だけで到底成し遂げられるものではなく、地域における医療連携や行政の関与が極めて重要である。

我が国における肝がんの特徴

我が国における原発性肝がんの99%は肝細胞がんであるが、この肝細胞がんは、ほかの臓器のがんと異なる特徴を何点か有する。この中に、肝がん診療の医療連携を構築する上での鍵を握る問題点が3点ある。

①肝細胞がんはその原因がはっきりしている

図1に当院における肝細胞がんの原因の内訳を示す。肝細胞がんの90%はB型・C型肝炎ウイルスの感染が原因であり、特にC型肝炎ウイルス(HCV)は、肝細胞がんの原因の75%を占め、HCV感染者は肝細胞がん発症の高危険群である。

このことは、肝がんを早期発見するためのスクリーニングの対象者を囲い込むことが可能であることを意味し、かかりつけ医による疾患拾い上げが可能であ



朝比奈靖浩 武蔵野赤十字病院 消化器科 部長

【あさひな やすひろ】1988年3月滋賀医科大学医学部卒業。1988年5月東京医科歯科大学医学部第二内科入局。1996年6月米国コネチカット大学医学部消化器科留学。1998年12月武蔵野赤十字病院消化器科副部長。2009年4月同院消化器科部長に就任、現在に至る。

武蔵野赤十字病院医療連携センター副センター長、東京医科歯科大学医学部臨床准教授を併任。

所属学会などは、日本内科学会指導医、総合内科専門医。日本消化器病学会評議員、指導医、専門医。日本肝臓学会評議員、指導医、専門医。日本消化器内視鏡学会関東支部評議員、指導医、専門医。

2009年度厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業薬剤耐性肝炎ウイルス感染の病態解明と対策に関する研究班班員。2009年度厚生労働省がん臨床研究事業全国のがん診療拠点病院において活用が可能な地域連携クリティカルパスモデルの開発班班員。2009年度厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業C型肝炎新規治療に関する研究班班員。



n=453

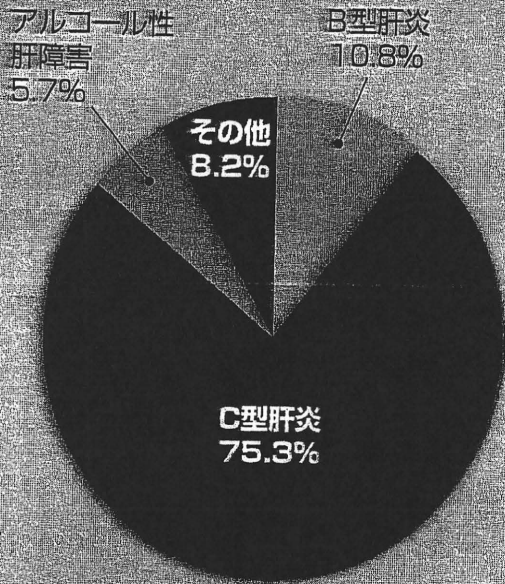


図1 肝細胞がんの原因
(武蔵野赤十字病院におけるデータ)

る。さらに、B型・C型肝炎に対する適切な治療介入により、発がん予防対策が可能であるという点もほかの臓器のがんと大きく異なる。したがって、スクリーニングと肝がんの予防という観点で、かかりつけ医と専門医との密な医療連携が必要である。

②肝がんは肝予備能低下例が多い

肝がんは、B型・C型慢性肝炎や肝硬変が基礎に存在している場合が多いため、肝予備能低下例が多い。これは、日常診療を担うかかりつけ医が行う肝予備能対策や、その治療の役割が大きいことを意味する。

③肝がんは再発が多い

C型肝炎の場合、肝がんが根治後の残肝再発率は、年率20%と高頻度である。したがって、日常診療において、切れ目のない医療連携により再発の早期発見のための検査を定期的に行い、さらには再発抑止策を講じていく必要がある。

このように、地域医療連携により肝がん早期発見のプログラムを構築し、また根治後に

おいては、肝がん再発の早期発見やその抑止対策および肝予備能を温存する対策などの対処を効果的に行うことが重要であり、疾病罹患率の低下や生命予後改善などに資する医療連携の役割は極めて大きい。

肝炎ウイルス検診と医療連携

肝臓がんの医療連携を構築する上で、その原因となるウイルス肝炎への対策を切り離して考えることはできない。

B型およびC型肝炎のウイルスキャリアは、我が国にそれぞれ150万人から200万人存在すると推定されている。我が国では、肝炎ウイルス感染者の掘り起こしと早期発見・早期治療による肝がん撲滅を目的として、2002年度から2006年度までの5年間、老人健康法に基づく保険事業である肝炎ウイルス検診（節目検診、節目外検診）が施行された。しかし、この5年間に数多くの肝炎ウイルス感染者が発見されたものの、受診率の低さやその後のフォローアップ体制の不備など種々の問題点が浮き彫りとなった。

肝炎ウイルス陽性者が2次医療機関、特に肝臓専門医を受診した割合は満足できる状況ではなく、また、2次医療機関を受診してもインターフェロン治療など、抗ウイルス療法導入まで漕ぎ着けることができた症例は多いとは言えなかった。

肝炎ウイルス検診は自治体単位で行われ、主にかかりつけ医で実施されるため、地域に根差した医療連携体制を構築することにより、その目的を果たす必要がある。実際、厚生労働省は最近「都道府県における検診後肝疾患診療体制に関するガイドライン」を取りまと

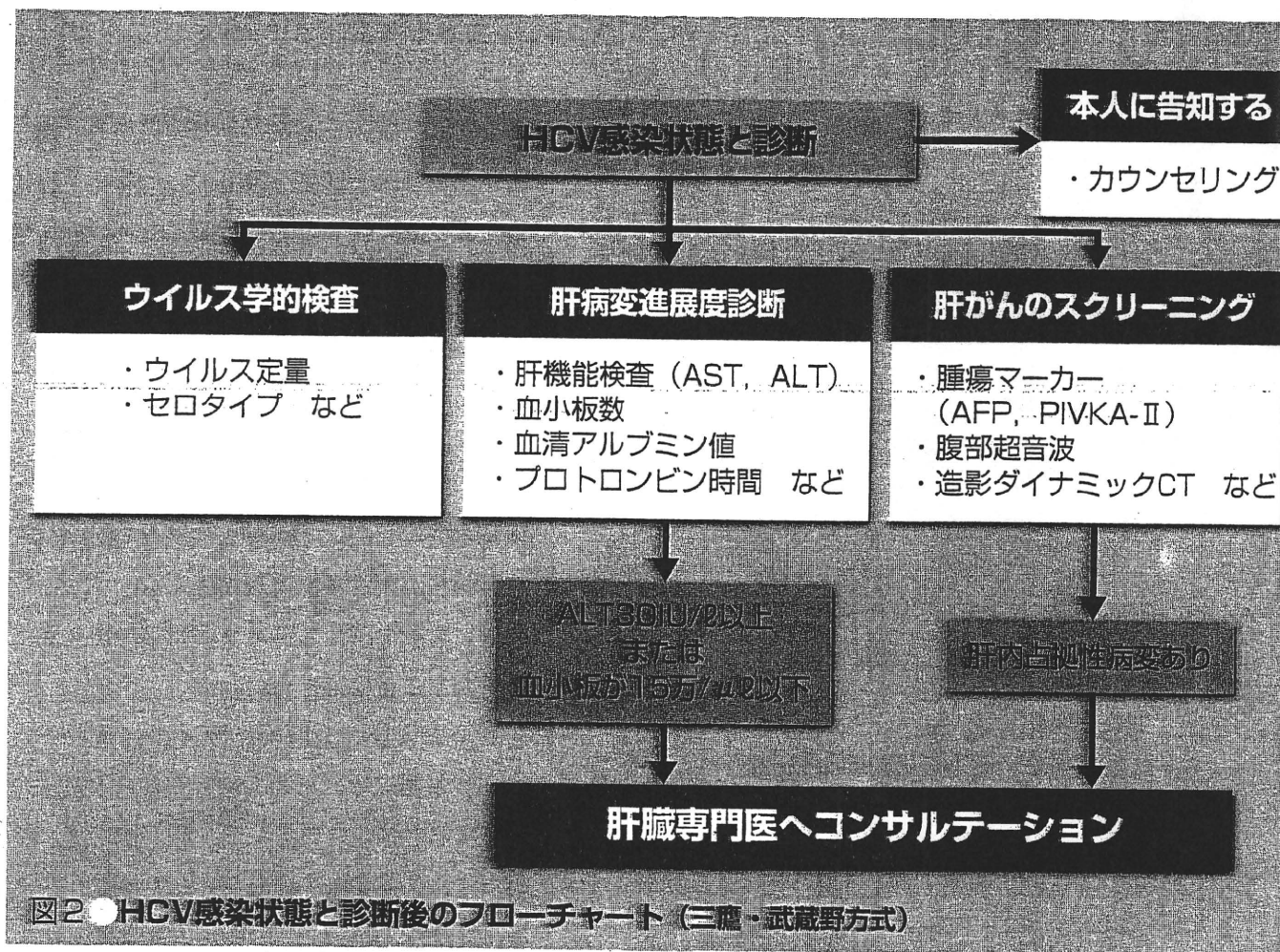


図2 ● HCV感染状態と診断後のフローチャート (三鷹・武蔵野方式)

め、地域に肝疾患診療拠点病院を設け専門医療機関やかかりつけ医と連携して診療する体制を整備することを求めている¹⁾。

肝臓病診療における医療連携パスの必要性

我々は、地域かかりつけ医との連携にいち早く取り組み、地域医療連携の体制づくりに力を注いできた。その一つとして、2002年度から、武蔵野市医師会、三鷹市医師会のメンバーと共にウイルス肝炎研究会を立ち上げ、肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルス感染者が発見された場合のフォローアップ体制を構築し普及に努めてきた。いわゆる「三鷹・武蔵野方式」と呼ばれるフローチャートを作成し、実効性のある肝炎ウイルス検診を推進するための地域医療連携を構築した(図2, 3)。

このような地域医療連携のためのフローチャートの作成により、当地域におけるウイルス肝炎検診は一定の効果があつた。しかし、さらに一歩進んで重要なことは、肝炎ウイルス検診陽性者の「その後」であり、検診陽性者が専門医療機関を受診して、効果的な治療に結び付いたか否かである。

そのためには、地域におけるかかりつけ医と専門医療機関の密なやりとりや、明確な医療連携のシステムづくりが肝要である。そこで、ウイルス肝炎検診で発見された陽性者がかかりつけ医と専門医が連携して治療に当たり、さらに長期的にフォローアップできる「仕組み」そのものを構築する必要があると考えた。その「仕組み」を構築する上で有用と考えられるものが、かかりつけ医と専門医が連携して治療を行っていく工程を明確化した「地域連携パス」である。

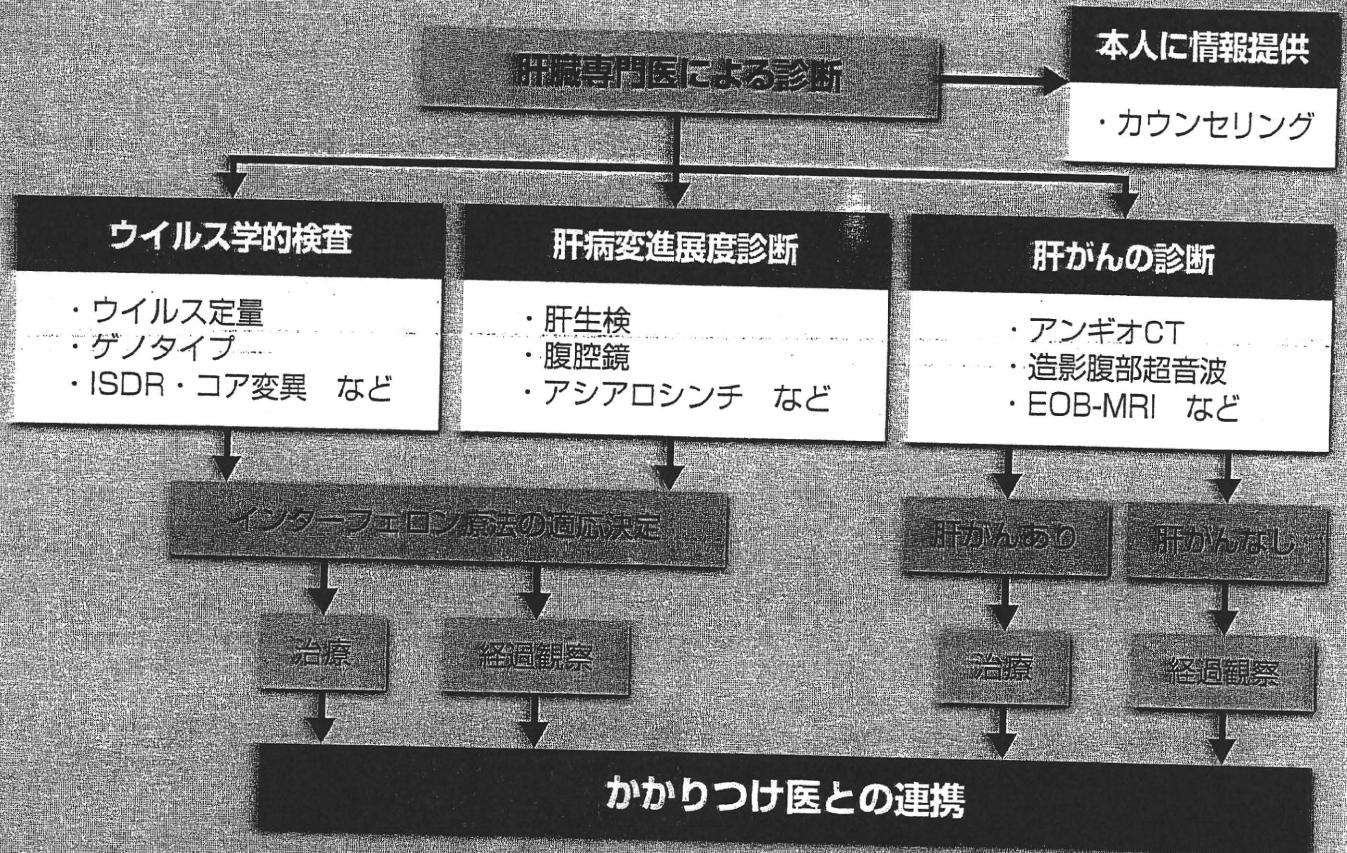


図3 ● 肝臓専門医による診断と診断後のフローチャート

表● 肝がん撲滅を目指したC型肝炎地域医療連携パス (武蔵野赤十字病院で作成)

I. C型慢性肝炎・肝硬変診療連携パス

- C型慢性肝炎・肝硬変フォローアップパス
 - ① C型慢性肝炎と診断された症例の長期フォロー連携パス
 - ② ALT正常無症候性キャリアの長期フォロー連携パス
- C型慢性肝炎・肝硬変インターフェロン治療パス
 - ① ペグインターフェロンα2a+リバビリン併用療法用パス
 - ② ペグインターフェロンα2b+リバビリン併用療法用パス
 - ③ ペグインターフェロンα2a単独療法パス
 - ④ C型慢性肝炎・肝硬変に対するインターフェロンβ単独療法パス

II. 肝がん診療連携パス

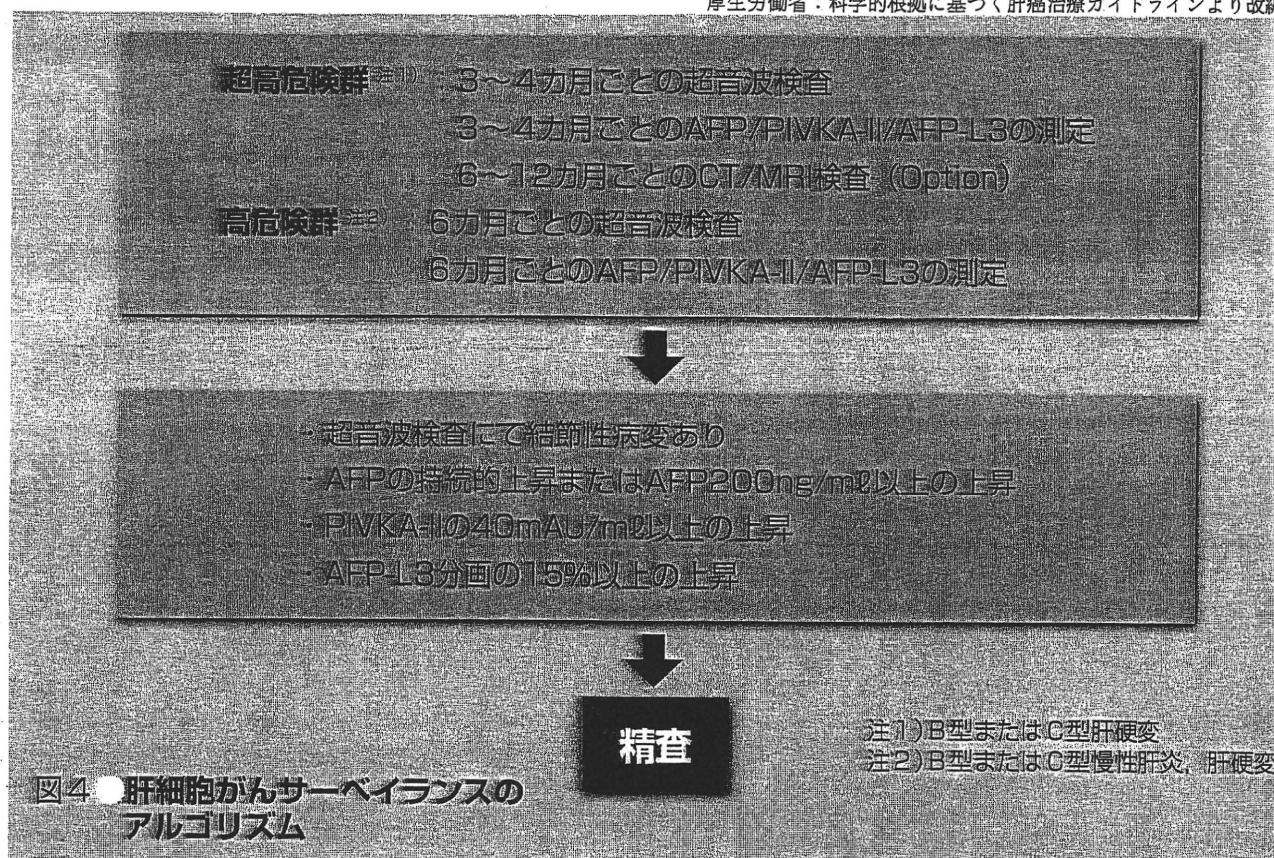
- 肝細胞がんスクリーニング用パス (画像診断間隔 3M/6M用・4M用)
- 肝細胞がん治療後パス

肝がんにおける医療連携パスの実際

連携パスを用いたさらなるネットワークの構築のために、当地域ではまず、肝細胞がんの高危険群であるC型慢性肝炎のフォローアップパスと各種インターフェロン療法を、安全かつ確実に行うパスを作成し運用した。そして、その実績を基に2006年より肝がん診療連携パスを作成し、その運用を開始した(表)。

肝がん早期発見のための医療連携パス

当地域における肝がん連携パスには、ほかの臓器のがん診療連携パスにはない特長として、がん予防および早期発見のためのパスが整備されていることが挙げられる。肝がん撲滅には、高危険群における肝がんのサーベイ



ランスが極めて重要で、さらに言えば、これを行わなければ肝がん撲滅を目指したがん診療は全く不完全なものとなる。

肝がんのサーベイランスについては、厚生労働省の「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班」²⁾によって、サーベイランスのアルゴリズムが作成されている(図4)。そこで我々は、当地域における肝がん早期発見のためのスクリーニングパスを、この「科学的根拠に基づくアルゴリズム」を参考にして作成した。

我々が作成した「肝がんスクリーニング用連携パス」の概略を資料に示す。

厚生労働省研究班の「科学的根拠に基づくアルゴリズム」では、肝がん早期発見のためには肝画像診断と腫瘍マーカー検査を定期的に行うことがポイントであるとされている。この医療連携パスでは、①どの項目を、②どれくらいの頻度で、③どちらの医療機関でチェッ

クすべきかという点が簡単に分かるように作成されている。検査項目についてはなるべく少なくするように努め、肝がんスクリーニングのための腫瘍マーカーおよび画像診断と、その背景にある肝病態の経過観察のための血算および肝機能検査に限られている。

さらに、このパスの特徴的かつ重要な点は、それぞれに専門医に紹介する基準が明示され、基準を逸脱したか否かが単純な記号で記入されることで視覚的に患者の状況と対策が分かる点と言える。

これらの点を参考に、我々が作成した「肝がんスクリーニング用連携パス」では、かかりつけ医は、定期的診療においてかかりつけ医に割り当てられた項目のデータをチェックし、それが基準を逸脱していないかのみをチェックし、その結果をこの時系列シートの欄に○印や▲印、×印といった記号で記載すればよいというフォーマットにした。

資料●肝がん早期発見のためのスクリーニングパス

(武蔵野市医師会, 三鷹市医師会, 杏林大学医学部付属病院, 武蔵野赤十字病院の4者会で運用しているもの)

肝臓がんスクリーニング用連携パス (画像3・6Mごと用)

様 年 月 日 生 男 女

ID:

基本情報	年齢 歳	身長 cm	ゲノタイプ	型
	BMI	体重 kg	AFP	

疾患	合併症	ゴール設定	基本ルール
<input type="checkbox"/> C型慢性肝炎 <input type="checkbox"/> ALT持続陽性HCVキャリア <input type="checkbox"/> 代償性肝硬変 <input type="checkbox"/> 非代償性肝硬変 <input type="checkbox"/> HCC <input type="checkbox"/> CCC	<input type="checkbox"/> 食道静脈瘤 L F C RC Lg <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 高脂血症 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ALT正常化 <input type="checkbox"/> 肝がんがない <input type="checkbox"/> 肝不全がない	網掛けは武蔵野赤十字病院で検査 白抜きはかかりつけ医で検査 検査・診察を実施し問題なければ○を付ける ▲記号が付いたら要注意 著しい異常は× ×記号がついたら武蔵野赤十字病院を受診

① 日付	② 基準・記号など	診療週数												
		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36			
武蔵野赤十字病院で診察・検査		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
連携かかりつけ医で診察・検査		●			●			●					●	
検査	血算		○	○		○	○			○	○			
	WBC													
	Hb													
	血小板													
	肝機能検査													
	Alb													
	AST													
	ALT													
	T.Bil													
	プロトロンビン時間													
	ヘパプラスチン													
	HCVコアタンパク													
	HCV RNA定量													
肝臓がんスクリーニング	AFP													
	PIVKA-II													
	肝画像診断													
	超音波													
	ダイナミックCT													
	ダイナミックMRI													
診察	下腿浮腫													
	腹水													
	黄疸													
	肝性脳症													
	便秘													
内服	ワルソン													
	肝庇護薬													
	BCAA製剤													
注射・点滴	強ミノC													
	IFN													
備考														

患者状態	肝不全と肝がんがない
知識・教育	C型肝炎の病態を理解し通院することができる 肝硬変への進展・肝がんのリスクを理解している 日常生活の注意点が理解できている
合併症	①混合型クリオグロブリン血症 ②B細胞性非ホジキンリンパ腫 ③単クローン性ガンマグロブリン血症 ④晩発性皮膚ポルフィリン症 ⑤扁平苔癬 (口腔, 四肢など)

AFP L3 PIVKA II	肝組織：A F (年 月 日) 腹腔鏡： 血小板：	インターフェロン治療歴
--------------------	----------------------------------	-------------

ALT31以上、血小板15万以下は
インターフェロンの適応

肉眼的stage	Child-Pugh	前回治療
<input type="checkbox"/> Stage I <input type="checkbox"/> Stage II <input type="checkbox"/> Stage III <input type="checkbox"/> Stage IV <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> ラジオ波 <input type="checkbox"/> エタノール局注 <input type="checkbox"/> 肝動脈塞栓 <input type="checkbox"/> 肝動注 <input type="checkbox"/> 肝切除 <input type="checkbox"/>

武蔵野赤十字病院消化器科：
かかりつけ医：

40		44		48		52		56		60		64		68		72		76		80		84		88		92		96	
/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		●				●				●						●					●							●	
○	○			○	○			○				○				○	○				○	○							
この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査		この間に 1回検査			

Child-Pughスコア (参考)			
T.Bil	<2	2~3	>3
Alb	>3.5	3.5~2.8	<2.8
PT%	>80	50~80	<50
腹水	なし	制御可能	制御不可
肝性脳症	なし	I~II度	III~IV度

Class A : 5~6点
Class B : 7~9点
Class C : 10~15点

- | | | |
|-----------------|-----------------|--------|
| ⑥メサンギウム増殖性糸球体腎炎 | ⑪自己免疫性血小板減少性紫斑病 | ⑯腹水 |
| ⑦心筋炎 | ⑫Sjogren症候群 | ⑰黄疸 |
| ⑧膜性増殖性糸球体腎炎 | ⑬ぶどう膜炎, 強膜炎 | ⑱肝性脳症 |
| ⑨膜性腎症 | ⑭特発性肺線維症 | ⑲食道静脈瘤 |
| ⑩自己免疫性甲状腺炎 | ⑮肝不全 | ⑳ |