

表7 staging・gradingの検査の進めかた

検査の順	具体内容
1. staging 評価に役立つ血液検査 (肝線維化を反映)	① 膠質反応(TTT, ZTT)増加, ② γ-グロブリン増加, ③ 肝線維化マーカーであるヒアルロン酸, III型プロコラーゲンペプチド(PⅢP), IV型コラーゲンの増加, ④ 線維化に伴う門脈圧亢進・脾機能亢進による血小板減少
2. grading 評価に役立つ血液検査 (肝細胞壊死を反映)	① トランスアミナーゼ増加, ② LDH 増加, ③ 血清鉄・銅増加, ④ 胆汁酸増加
3. 肝細胞の合成能を反映する血液検査	① プロトロンビン時間, ② 血清アルブミン, ③ コリンエステラーゼ, ④ 総コレステロール
4. 各種画像検査	① 腹部超音波検査, ② 腹部 MRI・CT, ③ エラストグラフィー
5. 病理学的検査	腹腔鏡・肝生検

一番正確な方法は病理学的所見ですので、できればそれで評価することが理想的ではありません。

ただ、合併症などがあって、肝生検が難しいような人は、それにかわるべきものが必要になってきます。それにかわるべきものとして当院では、C型の場合には血液検査上は、γ-グロブリン、ヒアルロン酸、血小板の3因子で、慢性肝炎なのか肝硬変なのかを決める換算式があります。的中率は91%強ということですので、それで代用しています。

staging, gradingをみることは、将来、この方が肝臓病で亡くなるかどうかの見極めのためにはきわめて重要ですので、それは必要だと思います。

和田 それによって、治療法も変えなければいけないということもあるということですか。

荒瀬 あります。肝硬変例でもウイルスのタイプが2aあるいは2b、あるいは1bでもウイルス量が少ないような方は、インターフェロンが適応となります。また、ある程度進行している方は、発癌が多いですから、インターフェロンの少量長期投与などをやって発癌を予防する場合もあります。

staging が軽い人は、癌の予防をしても、インターフェロンの意味合いが少ないので、インターフェロン少量で発癌を予防するには、ある程度進行している人を対象としたほうが、インターフェロンの効果は、やらなかった人よりは差が出ると

いうことです。

和田 実地医家の先生も、経験のある人はそのようなことをやって、経験のない人は専門家に頼んで調べてもらいながら、勉強していく形になるわけですね。

荒瀬 最近は、いろいろな医師会の中で、肝臓病の専門医が何人かおられますので、勉強会でそういう先生たちが発言して、そういうのはこうしたらいいということで、専門外の先生はそのような先生に相談してやられているようです。全国的にそうなりつつあるのではないですか。

和田 非常にいいことだと思います。

—— C型肝炎の最新の治療 —— 現状と課題

和田 慢性肝炎の中でも、特にC型肝炎の診療は進歩していると聞いておりますが、朝比奈先生、実際にC型肝炎の治療の現状と課題はどのようなのでしょうか。

朝比奈 そこで国は、先ほど先生からお話があったように、2007年1月「検診後肝炎診療体制に関するガイドライン」を取りまとめました。これによると、各都道府県に「肝疾患診療拠点病院」を設け、専門医療機関とかかりつけ医が連携して診療する体制を整備することが求められました。それをもとに、現在各地域における肝炎ネットワークの急速な普及が進んでいます。そして、国の肝炎総合対策として「肝炎治療対策7ヵ

年計画」が策定され、2008年度より実施されています。この対策の目玉は、何といてもインターフェロン療法促進のための治療費助成制度です。この医療助成に必要な診断書は基本的には肝臓専門医が作成することになっていますので、実地医家の先生方にはぜひ専門医との医療連携を進めるようお願いしたいと思います。一方、専門医、特に「肝疾患診療拠点病院」では、肝炎にかかわる情報収集と啓発という機能が与えられていますので、これが実質的に機能することが実地医家の先生方にとっても重要かと考えます。そのほかの対策として、保健所や自治体による肝炎ウイルス検査の促進、患者・国民への啓発、肝炎研究の促進などが盛り込まれています。

どのような患者さんに効きやすいか、これを治療を始める前に評価することは重要です。今、私どもの病院の成績でペグインターフェロン・リバビリン併用療法についてみてみますと、年齢が若い方、男性、あるいは線維化の軽い人が効きやすいということがわかっています。また、さらに最近、ウイルスの変異によって効き目が違うことがわかってきました。

おもしろいのは、わが国では男性に効きやすく、女性に効きにくいということで、これが欧米の成績との違いです。すなわち、欧米では女性が効きやすいということになっています。これに関していろいろな国内の文献を当たってみたのですが、日本の中でもいろいろな意見が分かれるところです。しかし、高齢の女性が効きにくいということは大体のコンセンサスになっていると思います。

もう一つ欧米と違う点は、わが国ではウイルスの変異が非常によく研究されていまして、それによって効き目が違うこともだいたいわかってきました。特にNS5A遺伝子に存在するインターフェロン感受性決定領域(ISDR)とか、あるいは虎の門の先生方がおみつけになったcore遺伝子の変異とか、そういった遺伝子に変異があるかないかということで、インターフェロンの効き目が相当違うことがわかってきました。したがって、そうしたウイルス変異を測定することによって、治療

効果がどれくらい期待できるかということをしていて、治療方針を決定するということをしています。最近ではヒトの遺伝子のある部分の遺伝子多型がペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果と関連があることがわかってきており、大変な話題となっています。

和田 いろいろな規定因子がだんだんとわかってきて、中にはウイルス側の因子と患者さん側の因子を考えながら推定していく。しかし、実際にはそういった細かい検査は保険はもちろん通っていないわけですね。

朝比奈 保険は通っていません。

和田 専門家に頼んで調べるということになるわけですね。

朝比奈 はい。さらに、実際にその治療が効くかどうかを最も反映しているのは、治療中のウイルスの減りかたです。治療中のいつの時点でウイルスが陰性化したか、そういったことを指標にして、48週の標準治療でいいのか、72週に延ばすかということをやっています。48週の治療でやると再燃してしまう症例がわかってきて、多くは高齢者であったり、先ほどのISDRの変異がない症例、それから遅くウイルスが消えた症例などです。そういった症例では、72週投与することによって、再燃を減らすことができるようになってきています。

和田 72週というのは、現在、保険は通っているわけですね。

朝比奈 投与開始12週後にHCV-RNA量が前置の1/100以下に低下したか、HCV-RNAが陽性で、36週までに陰性化した症例であれば、保険は基本的に通っていますし、肝炎医療助成も通っています。

和田 しかし、ウイルス側の規定因子が10あるとすれば、(+)と(-)で 2^{10} ぐらいを考えなければいけないわけですね。何通りも考えなければいけないというのは、実際にはできるのですか。経験である程度やっていくのですか。

朝比奈 そういった因子を踏まえながらやっております。

実地医家が知っておくべき最近の話題

——免疫応答と肝障害および慢性化——

和田 実地医家が知っておくべき最近の話題と
いいますか、知識ということで、中村先生、肝障
害とか慢性化には免疫応答が関係があると聞いて
いますが、どのようなことをいっているのでしょ
うか。

中村 患者さんに病態の説明をするときにも必
要な知識として、まず、一つは肝細胞障害のメカ
ニズムについての知見があります。例えばインフル
エンザウイルスが気道粘膜に感染した場合には、
インフルエンザウイルス自身の力によって細胞が
破壊されます。一方で、ウイルス肝炎ではB型
においても、C型においても、肝障害の成因はウ
イルスによる直接的な障害ではなく、ウイルス感
染に対するホストの免疫応答によるものであるこ
とを理解していただければと思います。

もう一つは、成人に感染した場合に、B型肝炎
ウイルスでは慢性化率が数%であるのに対して、
C型肝炎ウイルスでは約70%と高率です。その
背景の一つが、C型肝炎ウイルスはRNAウイル
スであるので、変異を起こしやすいため、ホスト
の免疫からエスケープできるという機序が存在す
るといわれていました。しかし、最近の研究によ
り、C型肝炎ウイルスが、直接、ウイルスに対す
る免疫応答を抑制することも明らかにされていま
す。一例としては、C型肝炎ウイルスのNS3-
4Aの領域はプロテアーゼの機能を持っているわ
けですが、それが感染細胞の防御機構である
RIG-Iの系、あるいはToll-like receptor 3の系
を抑制することがわかっています。また、C型肝炎
ウイルスは、自然免疫と適応免疫をつなぐのに
非常に重要な樹状細胞 dendritic cell の機能も抑
制することがわかってきました。

したがって、抗ウイルス療法によってC型肝炎
ウイルスの増殖を抑制することにより、ウイル
スを減らすのみでなく、抑制されていた免疫応答
を回復させることができることが明らかにされま
した。

——ユニバーサルワクチン——

和田 朝比奈先生、B型ワクチンはすでに用い
られていますが、ユニバーサルワクチンという話
を聞きます。これはどういうことなのでしょう
か。

朝比奈 ユニバーサルワクチンというのは、小
児期のワクチンプログラムの中にHBVワクチン
を含めて、小児全員にHBVのワクチンを打つと
いうことです。

世界的にみますと、80%以上の国ですでに
HBVのユニバーサルワクチンが行われています。
しかし、残念ながらわが国では行われていませ
ん。先進国の中でやっていない国は、わが国と英
国だけだと聞いております。従来、わが国のB
型肝炎の感染経路の多くは垂直感染で、お母さん
から産まれるときに子どもにうつるという経路が
大半を占めていました。そこで、1986年から母
子感染対策事業というのが始まりまして、HBV
陽性のお母さんから産まれたお子さんに、HBV
のグロブリンとワクチンを打つという事業が行わ
れてきて、かなりの部分の感染がブロックできる
ようになってきました。

そういった背景があったことで、ユニバーサル
ワクチンがすすめられてこなかったのですが、最
近、B型肝炎の伝播の様式をみると、だいたい様相
が変わってきたと思います。その一つは欧米型の
伝播といいますか、水平感染が増えてきているこ
とがあげられると思います。平たく言えば性行為
による、ゲノタイプAというタイプの感染も多い
ということなのです。

そういう状況を考慮すると、わが国においても
ユニバーサルワクチンをやるべきかどうかを真剣
に検討すべきだろうと思います。肝臓学会として
もそういった主題が取り上げられていますし、
今、専門家の中で検討しているところです。

ただ、わが国はご存じのように、ワクチンに対
しては副作用のことを非常に気にする風潮が強い
ので、なかなかハードルは高いような気はしてお
ります。

和田 でも、将来、実現する可能性はかなりあると考えていいわけですね。

朝比奈 あると思います。

— *de novo* 肝炎 —

和田 荒瀬先生、*de novo* 肝炎という言葉聞きますが、この考えかた、意義はどういうことなのでしょう。

荒瀬 この3~4年、ポピュラーになってきている疾患です。B型肝炎で、HBs抗原が陰性化した患者さんにHBウイルスの再増殖がみられ、肝炎の増悪、要は急性肝炎様の病態が起こるような疾患です。これはHBs抗原が陰性化しても、HBVが生体内に存在していることを示唆する所見です。

当院でHBs抗原が陰性になった症例は400例程度あるのですが、そのうち70例について、HBs抗原消失後5年、10年で、ウイルスがどうなったかというのを調べたことがあります。

10年後でみますと、血中のHBV-DNAが、PCR法で行いますと、14%の症例で陽性になってくるのです。さらに加えて、10例に関して肝臓内のDNAを検討したところ、全例、HBV-DNAが肝臓細胞中には陽性結果が出ています。

そういう方に、免疫抑制薬・抗癌剤が入りますと、ウイルスが再増殖を起こし、肝炎増悪に至ることとなります。これも昔、論文にしてあるのですが、B型の場合にはプレドニゾロンで、1日あたり30mg程度、体重あたり0.5mgで、ウイルス量が1ヵ月で約1,000倍になる。C型の場合にはせいぜい10倍程度ということが判明しています。B型は免疫抑制薬が入ると非常に増殖しやすいと考えられます。

de novo 肝炎というのは、通常の急性肝炎と症状は同じなのです。違いは劇症化が多く、25%程度の方に劇症化が起こるという点です。そして、一旦劇症化すると、90%以上が亡くなります。劇症化になる前に治療を始めるという点で重要ということで、最近、注目されているということです。

中村 補足しますと、消化器内科以外の先生方が癌の治療をする、あるいは移植後の免疫抑制を行うときに、以前は、HBs抗原のみのチェックでB型肝炎ウイルスはいないと判断された結果、*de novo* 肝炎を起こしたことがありました。

最近では、*de novo* 肝炎という概念がかなり知られてきましたので、治療の前にHBs抗原のみではなく、HBs抗体、HBc抗体をチェックしてから治療を始めるようになっていきます。しかし、今でもまだ完全ではなく、*de novo* 肝炎を起こしてから、移植前の保存血清でチェックしたら、実はHBc抗体が陽性であることがわかったという症例も経験しております。

和田 そうすると、HBc抗体というのは、必ず測らなければいけないということになるわけですか。

中村 そうです。

荒瀬 できれば測ったほうがいいです。

和田 抗体があるということは、リスクがあると考えていいわけですか。

荒瀬 HBc抗体も力価が200倍希釈でも陽性になるような場合には、HBV-DNAが生体内に存在している確率が高いと考えられます。

和田 いずれにしても、HBsが(-)になっても安心できないということですか。

荒瀬 そういことですね。

和田 注意しなければいけませんね。

荒瀬 特に免疫抑制薬とか抗癌剤を使うようなときは注意しなければいけません。

ウイルス肝炎患者の外来診療
日常の注意点と生活指導のポイント

和田 実地医家が知っておかなければいけないウイルス肝炎の外来診療について、中村先生、どのように考えて診療すればいいか、具体的なことを教えていただければと思います。

中村 一つは、ウイルス肝炎という病気は、肝硬変に進行しても、前期肝硬変の段階までは自覚症状がない病気です。なかなか患者さんの病識を得にくいということがあると思います。今で

表 8 患者さんのための啓蒙用・指導用資料

シェリングプラウ

- (1) 患者さんのよみもの(自己学習): 〈C 型慢性肝炎 Q & A〉, 〈ベグイントロンとレベトールの併用療法を受けられる患者のみなさへ〉〈C 型肝炎ウイルス陽性の方の最新知識〉
- (2) 医師から患者さんへの説明用資料: 〈インフォームドコンセント用冊子 & CD〉, 〈C 型肝炎治療ガイドライン下敷き〉, 〈レベトールカプセルに関する避妊指導のお願い〉

中外製薬

- (1) 患者さんのよみもの(自己学習): 〈わかりやすい C 型肝炎のおはなし〉, 〈すぐわかる・くわしくわかる C 型肝炎 Q & A〉, 〈ベガシス+コベガス併用療法の治療にあたって〉
- (2) 医師から患者さんへの説明用資料: 〈ベガシス/ベガシス+コベガス治療を受ける患者さんへ〉

大日本住友製薬

- (1) 患者さんのよみもの(自己学習): 〈慢性肝炎理解のための手引き(日本肝臓学会編集)〉, 〈スミフェロン DS で、自己注射をされる患者さんの手引き〉, CD: 〈スミフェロン DS の正しい使い方〉
- (2) 医師から患者さんへの説明用資料: 〈インフォームドコンセント C 型肝炎・B 型肝炎〉, 〈スミフェロン DS の取り扱い方法〉, CD: 〈スミフェロン DS のご紹介〉

も病識の不十分な患者さんも多くいらっしゃいます。

ただ、最近は病気に対する患者さんの意識も大きく変わってきて、病識の高い方は、ご自分でインターネットを調べたり、いろいろな本を読んだり、知識が豊富で、治療法に関しても積極的に考える方が増えてきています。ただし、逆にそういう方は、知識が入り過ぎてしまって、ご自分の中で整理がつかない場合があります。その知識の整理をお手伝いするのも、実地医家の先生、専門医の役割かなと思います。

一方で、先ほども節目検診でウイルスマーカーが陽性であることがわかった方でも、なかなか専門医への受診率が上がらないという話がありました。病気に対する意識、興味、治療に対する関心が低い方もいらっしゃいますので、そういう方に対しては、繰り返し説明していくことが必要だろうと思います。

最近は、患者さんに説明する資料として、小冊子や CD が、いろいろと用意されています。そういうものを積極的に利用していればと考えています(表 8)。

和田 ウイルス肝炎といっても、B と C では治療法がかなり異なるということを知っておくことが必要ですね。

中村 そうです。

和田 かなり異なるわけですね。

中村 B 型に関しては、ガイドラインの中に書かれていますが、35 歳という年齢を基準にして治療方針が異なります。自然にセロコンバージョンする可能性がある 35 歳未満の患者さんに対する治療では、治療期間の限られた治療を優先しますし、一方、35 歳以降では、経口の抗ウイルス薬を中心にして、治療を行います。

C 型に関しては、病態を評価したうえで、インターフェロンとリバビリンとの併用療法を中心とした治療を行います。B 型と C 型では大きく異なると思います。

和田 今、実地医家はインターフェロン療法は直接実施は難しいので、この場合、ウルソとか、強ミノ C とか、瀉血療法は、かなり重要な療法と考えてもいいのですか。実地医家がきちんとやるべき治療法の一つ……。

中村 そうです。今、和田先生があげられた、ALT 値を低下させるための治療も重要だと思います。

和田 そういうことで、肝機能を低下させたり、炎症をとることによって、肝癌の発生を抑制するということに考えていいわけですか。

荒瀬 そうです。その際、ウルソは確かに GOT(トランスアミナーゼ)を下げてくれるのですが、C 型の場合は保険が 1 日 900 mg まで通る

表9 慢性肝炎に対するウルソデオキシコール酸・グリチルリチン製剤による治療

薬剤	作用機序	投与量	副作用
1. ウルソデオキシコール酸 (UDCA)	肝細胞障害性の胆汁酸との置換, 免疫調整, アポトーシス抑制, 肝血流増加, 抗酸化作用などにより肝細胞膜の保護を行う	C型慢性肝炎に対する効果的な投与量は600~900 mg/日である	胃不快感, 下痢, 便秘などの消化器症状が時にみられる。通常軽微である
2. グリチルリチン (SNMC)	種々のサイトカイン・免疫調整・抗酸化作用などにより肝細胞膜の保護を行う	C型慢性肝炎に対する効果的な投与量は40~60 ml/回を週3回。効果不十分なら100 ml/回を連日投与まで増量	低K血症, 高血圧

のですが、開業医の先生は比較的300 mgが多いのです。専門病院だと大体600 mgが多いのです(300 mgより600 mgのほうが効くということがペーパーになっています)。開業医の先生方はどうしても少なめで、安全ということを考慮されておられるようです。また、強ミノも少なめで打っておられます。病状によっては増量して使用することもあります(表9)。

和田 十分量をきちんと使ってということになるわけですね。

荒瀬 必要な方にはです。少ない量で肝炎鎮静化が達成できれば、それでよいのですが。

和田 単なる気休めで、少量を出して安心していらっしゃるかもしれません。

荒瀬 私、保険のレセプトをやっていますが、開業医の先生ですと300 mgを処方される方が8割ぐらいおられます。専門病院ですと600 mgが8割ぐらいなのです。その辺をガイドラインなどで統一したほうがいいのかなと思います。

和田 強ミノCも週1回とか、2回とか、開業医の先生はそのぐらいでやっていますね。

朝比奈 はい。漫然とやってはいけないと思います。ウイルス肝炎の治療の基本は抗ウイルス療法ですから、その適応があるかないかまず判断したうえで、ない場合に、ウルソとか、強ミノを第二選択として考える。そして、それをやる場合も、荒瀬先生がおっしゃるように、きちんと十分量を投与して効果を出すことが大事かと思います。

和田 抗ウイルス療法と強ミノ、ウルソの併用

療法も可能なわけですか。

荒瀬 可能です。要はインターフェロンも、一方では抗ウイルス作用でウイルスを撲滅するために使いますが、もう一方ではトランスアミナーゼの正常化作用とか、あるいは肝臓の壊死、炎症を反映するAFPを下げる作用が認められています。発癌すればAFPは上がってくるのですが、AFPが高いことそのものが発癌を惹起しやすいということもわかってきました。AFP高値自体、肝細胞の回転を早めてしまうとか、免疫を抑制させ肝発癌に結びつくとの報告もあります。インターフェロンは少量投与でそのような肝庇護的な作用がありますので、ほかの肝庇護剤に併用し、より肝庇護を高めることが可能となります。

中村 治療の話とは異なりますが、ウイルス肝炎の患者さんの外来フォローを行う際の注意点の一つとして、血液検査だけでなく、画像診断、特に腹部エコーをきっちり定期的に行うことが必要です。慢性肝炎では半年に1回のエコー、肝硬変では3カ月に1回のエコーを行うことが奨められています。

和田 その間、AFPなどを定期的にきちんと調べていくことになりますね。造影のCTとか、MRIの頻度は、年に1回ぐらいは必ずやるということになりますか。

中村 エコーの場合、原理的に横隔膜ドーム直下のところには、どんな痩せた方でも見えない死角が存在します。したがって、CT、MRIなどの検査を年に1回は行うという方向で考えていた

表 10 瀉血療法

要点事項	具体内容
1. 貯蔵鉄による肝細胞障害機序	鉄は反応性の高いラジカル発生を介して、生体内に酸化ストレスをもたらす。これにより肝細胞の変性・壊死・炎症をきたす
2. 瀉血療法の実際	1 回量 200～400 ml の全血を献血用バッグに瀉血する。Hb11 g/dl 未満、血清フェリチン 10 ng/ml 未満を目途とする
3. 瀉血療法の効果	Hb11 g/dl 未満、血清フェリチン 10 ng/ml 未満となるまで瀉血を繰り返せば、約 70% の症例でトランスアミナーゼの正常化がみられる
4. 副作用	各種貧血症状がみられうる。また、虚血性心疾患の悪化なども懸念される。さらに、低アルブミン血症を介した浮腫などの発症もみられる

きたいと思います。

和田 中村先生、患者さんの日常生活の注意とか、指導のポイントは、どのように考えておければよろしいでしょうか。

中村 一つはアルコールに関してですが、C 型の方には原則的には禁酒してほしい。B 型の方は乾杯程度ということで(笑)、もちろん禁酒がベストとお話ししています。

あと最近はやりのメタボですが、荒瀬先生から NASH の話が出ましたが、脂肪肝にならないような生活をしてほしい。

また、肝臓病にシジミがいいという迷信じみた……。

和田 昔から言われていますね。

中村 今でもそうおっしゃる患者さんがたまにいらっしゃいます。肝臓に鉄がたまると、酸化ストレスで肝臓の炎症を悪化させるので、鉄の摂り過ぎはよくないということもお話するようにしています。

和田 鉄をたくさん含んだ食品は避けたほうが良いと考えたほうが良いですね。

荒瀬 その前に、担当する患者さんにおいて貯蔵鉄がどのくらいあるのか、調べておかれたほうが良いと思います。

和田 フェリチンとか、そういうのを調べる。

荒瀬 フェリチンで十分だと思います。フェリチンが正常であればいいのですが、フェリチンが 500～600 ng/ml あるいは 1,000 ng/ml くらいある方がおられますが、そういう人に強ミノとかウ

ルソだけやっても、なかなか良くならないようなことが多いです。

和田 そういった場合、瀉血療法は実地医家ができる療法ですか。

荒瀬 できます。

和田 そんなにリスクのある療法でもなくて……。

荒瀬 年齢を考えて、それから瀉血する前に、ペットボトルでお水を 200 ml とか 300 ml 飲んでからやりましょうといっています。たいてい外来でやるときは、水分などを十分飲む方に行っています。瀉血は、Hb11 g/dl、フェリチン 10 ng/ml を目途に行っています(表 10)。

和田 われわれが学生のころは、高蛋白、高糖質、低脂肪食ということを盛んにいわれたのですが、今でもそれは正しいのですか。

荒瀬 正しくないと思います。普通の食事でもいいわけで、かえって高蛋白、高脂質のほうが、肝臓に脂肪化を起し、病気を進行させやすくしたり、あるいは治療抵抗性になってしまうので、好ましくないと思います。C 型肝炎そのものが糖尿病を発症しやすいとか、インスリン抵抗性を惹起するような病態を引き起こしやすいという報告が最近なされておりますので、その辺は注意したほうがよいと思います。

和田 昔は、運動は肝臓の血流量を下げるということで、しないほうが良いといわれましたが、今は逆に運動しないことによって、肥満を起こすのがむしろ危険と考えていいですか。

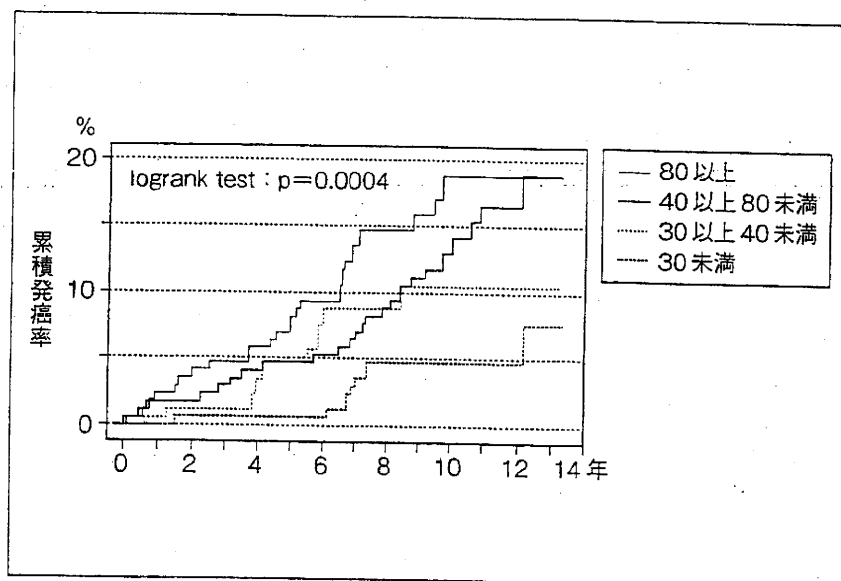


図1 ALTと発癌率
(武蔵野赤十字病院消化器科)

荒瀬 昔と違って現在は栄養状態が良くなっていますから。

和田 そういうことですね。

実地医家へのワンポイントアドバイス

和田 最後に、実地医家の先生方へワンポイントアドバイスをお願いしたいと思いますが、朝比奈先生、何かありますでしょうか。

朝比奈 ワンポイントといいますと、C型肝炎に関してはALTが31 IU/l以上で、血小板が15万未満の人は、すぐ専門医のほうへコンサルテーションしていただきたいと思います。

B型肝炎に関しては、キャリアで落ち着いている状態からも突然肝臓癌ができるということがあり、若い人でも起こり得るので、先ほど中村先生もおっしゃっていましたが、画像診断をしっかりとやるのが大事かと思います。

和田 しっかりやって、経過を追うということですね。ALTが31 IU/lというのは、昔は正常と考えていたのですが、正常値は低くなっていると考えていいですか。

朝比奈 そうです。われわれの病院でも43 IU/l以下がALTの正常値ですが、ALTの値と累積発癌率をみると、ALTが30~40 IU/lまでの人の発癌率は40 IU/l以上の人とあまり変わ

らないのです。発癌が少なくなるのは、ALTが30 IU/l以下の人です。発癌率から考えても、ALTの正常値は30 IU/l以下と考えておいたほうがいいのかと思います(図1)。

和田 荒瀬先生、何かいただけますか。

荒瀬 肝疾患診療では肝臓を中心にみていくわけですが、患者さんというのは必ずしも肝臓が原因で亡くなるわけではありません。特にC型とか、B型のウイルス性の肝炎は、糸球体腎炎で腎臓が問題になったり、あるいは甲状腺が問題になったり、間質性肺炎で肺が問題になったり、代謝系で糖尿病、あるいは骨折とか、胆石が出やすいとか、いろいろなことが起きますので、ぜひ全身のチェックを忘れないようにしていただきたいと思います(表11)。肝臓だけはおさまっていたが、肺癌が大きくなっていたとか、間質性肺炎があったということが時にありますので、それを見逃さないようにしていただきたいと思います。患者さんに、できれば年1回はドックとか、あるいは健診が重要だと思います。

和田 中村先生、いかがでしょうか。

中村 理想論という面もありますが、患者さんを中心とした実地医家の先生と専門医のネットワークをつくっていくことができればと思います。

表 11 ウイルス性肝炎で留意すべき肝外病変

臓器	具体内容
1. 腎臓	C 型、B 型とも慢性糸球体腎炎が多い。血尿・蛋白尿を呈する。肝硬変まで進展すると慢性腎疾患 (CKD) の頻度が高い
2. 唾液腺	唾液腺炎による乾燥症状がみられる
3. 甲状腺	慢性甲状腺炎がみられ、ときに甲状腺機能低下を呈する
4. リンパ節	悪性リンパ種、特に B 細胞系の報告がみられる
5. 心臓	C 型では心筋症の合併が報告されている
6. 肺	C 型では長期的にみて間質性肺炎の発症が高いと報告されている
7. 胆嚢、胆管	C 型肝炎では胆管癌の合併が年 0.3% と報告されている
8. 代謝	C 型では肝脂肪化をきたしやすく、糖尿病の発症も高率と報告されている
9. 皮膚	C 型では扁平苔癬、乾癬などの合併がみられやすいとの報告がある
10. 骨	C 型、B 型ともに肝硬変進展に伴い、骨折の危険性が増加する
11. その他	

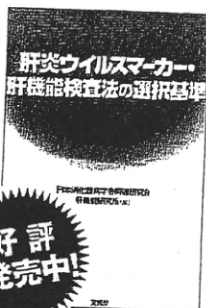
実地医家の先生は、肝臓病の患者さんだけを見ているわけではなく、また、非常にお忙しいと思いますが、例えばインターネットとか、医師会主催の勉強会などのいろいろな集まりを有効に利用して、ウイルス肝炎に関する up to date な知見を得ていただければと思います。

また、患者さんに対しては、最近、患者さんの啓蒙を目的とした市民公開講座などが開催されていますので、そういう機会に積極的に参加するように、患者さんにもアドバイスしていただければいいかと思います。

エピローグ

和田 本日は、現在の診療において、実地医家の先生方が慢性ウイルス肝炎の治療とその最終的な病態としての肝臓の撲滅にどのように関与し、対処すべきかということを中心に、有用なお話を伺うことができました。実地医家の先生方のあしたからの肝臓疾患の診療に少しでもお役に立てば幸いです。先生方、どうもありがとうございました。

(おわり)



好評
発売中!

肝炎ウイルスマーカー・肝機能検査法の選択基準

編集●日本消化器病学会関連研究会肝機能研究班

❖肝疾患の発見・診断に現時点で最も望ましいと考えられる、肝炎ウイルスマーカー、肝機能検査法の選択基準を、日本消化器病学会関連研究会消化器科医肝機能研究班での検討に基づきまとめた。実地診療医、消化器科医必携の1冊。

●B5判・40頁・2色刷／定価1,260円(本体1,200円+税5%) ISBN978-4-8306-1870-3

文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp>

〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel:03-3813-5478/fax:03-3813-7241

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の難治要因

— 難治要因における宿主自然免疫の関与も含めて

Factors associated with non-responsiveness for peginterferon alpha and ribavirin combination therapy



朝比奈靖浩

Yasuhiro ASAHINA

武蔵野赤十字病院消化器科

◎Genotype 1b 型かつ高ウイルス症例のいわゆる難治性 C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロン (PEG-IFN)・リバビリン併用療法が導入され、約 50% の症例でウイルス駆除が得られるようになった。しかし、約 20% は不応性で治療抵抗性である。この治療抵抗性に関与する難治要因には、①高齢、②女性、③架橋形成を伴う高度線維化、④ISDR 野生型、⑤HCV コア変異型などの宿主因子およびウイルス学的因子があげられる。一方、C 型肝炎ウイルスの排除に重要と考えられている宿主の自然免疫機構の遺伝子発現も PEG-IFN・リバビリン併用療法の治療効果に密接に関与していることが明らかとなった。今後はこれらの難治要因を個々の症例において検討し的確な治療効果予測を行い、これに対してより有効な対策を講じることで治療成績の向上をはかる必要がある。



自然免疫、RIG-I、IPS-1、ペグインターフェロン、リバビリン

わが国において年間約 34,000 人が肝癌で死亡しており、肝癌は死亡原因として重要な位置を占めている。肝細胞癌の 75% は C 型肝炎が原因であり、わが国における肝細胞癌の撲滅には C 型肝炎ウイルス (HCV) の駆除がきわめて重要である。HCV の駆除にはインターフェロン (IFN) 治療がもっとも基本的であるが、わが国の C 型慢性肝炎の約 70% を占める HCV genotype 1b は IFN に抵抗性を示すことが知られ、とくに高ウイルス量症例や IFN 感受性決定領域 (interferon sensitivity determining region: ISDR) にアミノ酸変異がない症例では、IFN 単独 24 週の治療ではウイルス学的著効 (sustained viral response: SVR) が得られる率はこれまで 10% 以下であった。

近年、genotype 1b 型かつ高ウイルス症例のいわゆる難治性 C 型慢性肝炎に対して PEG-IFN・リバビリン併用療法が導入され、約 50% の症例で SVR が得られるようになった。しかし、約 20% は治療中 HCV dynamics の第 2 相以降のウイルス減少を認めない、いわゆる null responder で治療抵

抗性である¹⁾。これら難治例の治療抵抗性の機序は不明であり、また PEG-IFN・リバビリン併用療法の治療前に null response を予測することは困難である。

本稿では PEG-IFN・リバビリン併用療法の難治要因について解説し、さらに HCV の排除に重要と考えられている宿主の自然免疫の遺伝子発現と PEG-IFN・リバビリン併用療法の治療効果との関連についても概説する。

PEG-IFN・リバビリン併用療法の治療効果に関与する要因

欧米の無作為比較試験によると、SVR が達成されにくい因子として、①genotype 1、②高 HCV RNA 量、③架橋形成を伴う高度線維化、④40 歳以上、⑤肥満、⑥人種が African American、⑦adherence 不良、⑧肝脂肪化、などがあげられている²⁾。一方、わが国の genotype 1b かつ高ウイルス量症例における PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法の臨床試験では、①過去の IFN 治療が無効、②架

橋形成を伴う高度線維化, ③女性, ④投与期間 80%以下が難治要因として同定された³⁾.

PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法は承認以来すでに4年以上が経過し, 実地臨床における治療成績の実態を多数例で解析することが可能になってきている. そこで, 当院においてPEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法を施行した561例のうちgenotype 1b型かつ高ウイルス量の473例を対象とし, 難治要因にかかわる因子を検討した. すでに最終治療効果を判定しえた症例について検討すると, 予定投与量の80%以上を投与できた症例におけるSVR率(PPS)は60%を超えたが, 減量・中止例を含めたintention to treat(ITT)解析では約40%となった. SVRに関与する治療前因子を単変量解析で検討すると, 年齢, 性別のほか, 過去のIFN治療効果, 血小板数, ヘモグロビン値, 血清クレアチニン値, 血清 γ -GTP値, 肝線維化が有意な因子としてあげられ, さらに体重, LDLコレステロール値, 血糖値, 肝脂肪化といった代謝に関連する因子に有意差があった. ウイルス学的にはウイルス量は有意ではなかったが, ISDR変異とHCVコア70番・91番変異が有意であった. これらについて非SVRに寄与する独立因子を多変量解析を用いて検討すると, ①高齢, ②女性, ③架橋形成を伴う高度線維化, ④ISDR野生型, ⑤HCVコア変異型, の5因子が難治要因として抽出された. 他の施設からの報告でもほぼ同様の結果であり, 今後はこれらの因子を参考にして治療効果予測を行い, 治療効果向上をめざした治療法の工夫を個々の症例ごとに行うべきである.

一方, 治療中HCVが陰性化しないnonvirological response(NVR)に関与する治療抵抗因子としては, ①HCVコア変異, ②架橋形成を伴う高度線維化, ③血清 γ -GTP高値, ④血清クレアチニン低値, が多変量解析により抽出され, これらの治療抵抗因子を有する症例は現行の治療では難治性で不応性となることが多い. とくに, HCVコア変異はNVRに強く関与し, コア70番・91番両方に変異が認められるとNVRとなるオッズ比は8.0ときわめて高い. しかし現在までのところ, HCVコア変異の治療抵抗性に関連する詳細な機序は明らかとなっていない.

治療中の抗ウイルス効果と難治要因

PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法中のHCV RNAの陰性化時期は, 治療効果と密接に関連している. 最近では治療中のHCV RNAのモニターにより高感度でダイナミックレンジの広いリアルタイムPCR法を用いるようになったため, より正確に治療効果予測が可能となった. そこで当院において, リアルタイムPCR法で測定した治療中のHCV RNA陰性化時期とSVRの関連を解析した. それによると投与開始後8週以内にHCV RNAが陰性化すれば全例でSVRが得られ, PPVは100%であった. また, 9~12週以内に陰性化した症例のSVR率は75%と比較的良好であったが, 13週以降24週までに消失した症例, いわゆるlate virological responder(LVR)では再燃が増えるためSVR率は約47%と低下し, 24週以降に陰性化した症例からは48週治療では1例もSVRが得られなかった. HCV RNA陰性化時期別のPPV, NPVを難治要因である年齢および性別により層別解析すると各群により大きく異なり, 高齢または女性ではHCV RNAの陰性化時期が他の群と同じでも再燃率が高く, SVR率が低下した. したがって, HCV RNA陰性化の時期を指標とした治療方針の決定には, 年齢や性別といった難治要因を考慮して個別に対応する必要があると考えられた.

ちなみに再燃に関与する因子を多変量解析を用いて検討すると, 年齢, 過去のIFN治療効果, ヘモグロビン濃度, 血小板数, 肝脂肪化およびISDRがあげられた. このうち多変量解析では, ①年齢と②ISDRのみが有意であった. そこで, これらISDRや年齢といった再燃要因とHCV RNA陰性化時期を組み合わせる層別化すると, 再燃率を正確に予測でき, 治療方針の決定に有用であった. また, 前項のようにHCVコア変異がNVRにより関連するのに対し, ISDRは治療後の再燃により関連するHCV変異であることが明らかとなってきたため, これらウイルス変異の組合せにより治療効果予測や治療方針の決定が可能となってきた.

C型肝炎ウイルスと自然免疫

これまで述べてきたように, PEG-IFN α ・リバビリン併用療法における種々の難治要因が明らか

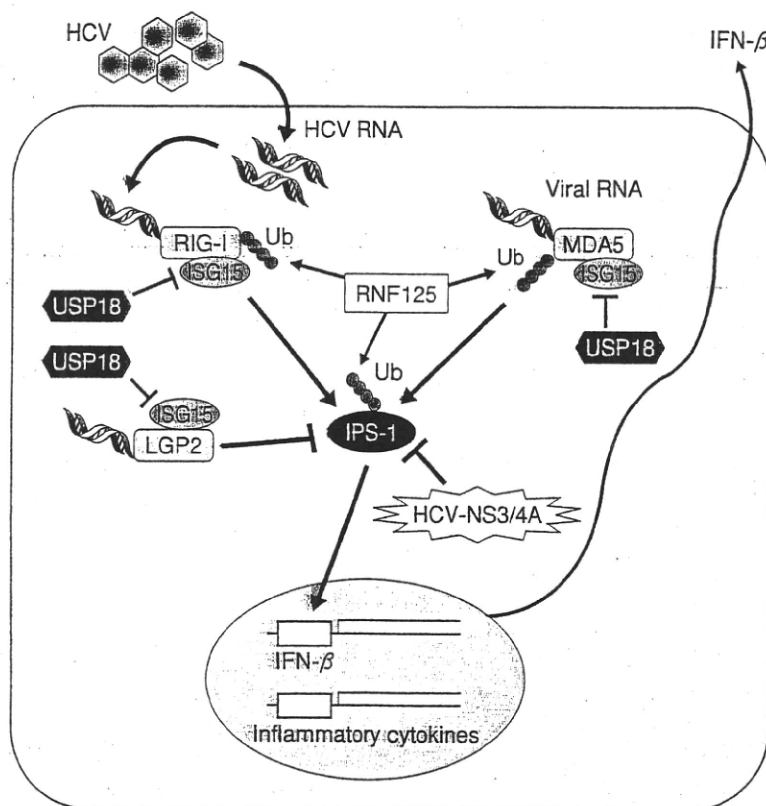


図 1 HCV感染と宿主自然免疫⁴⁾

となってきたが、宿主自然免疫と治療効果についてはこれまで十分明らかではなかった。著者らはHCVの排除に重要と考えられている宿主の自然免疫機構に注目し、これらの遺伝子発現とPEG-IFN α ・リバビリン併用療法の治療効果との関連について検討した⁴⁾。

近年の *in vitro* の研究において、HCV 排除には自然免疫系の関与が重要と考えられている⁵⁾。すなわち、HCV が細胞に感染すると、まず HCV 由来の RNA が細胞内のウイルスセンサーである RIG-I (retinoic acid inducible gene I) によって探知され、そのシグナルがアダプター分子である IPS-1(interferon- β promoter stimulator-1; 別名 MAVS, Cardif, VISA)を介して核に伝達され、IFN- β が産生される。この自然免疫の作動が HCV 感染に際して生体側で起こる最初の防御機構であるとされる(図 1)。

RIG-I は細胞質に存在するヘリカーゼであり、ウイルス由来の 5' の三リン酸構造や 3' のポリ U 配列を認識し、形質細胞様樹状細胞以外のほとんどの細胞においてウイルス感染センサーとして必須の役割を担っている⁶⁾。RIG-I と構造上非常に

類似したファミリー分子である MDA5 も同様の機能を有するウイルスセンサー分子であることが示されているが、ピコルナウイルスなど RIG-I とは違ったウイルス種を認識しているとされる⁷⁾。RIG-I/MDA5 がウイルス由来 RNA を探知するとその三次構造が変化し、下流で機能するアダプター分子である IPS-1 と会合する。IPS-1 はミトコンドリアにアンカリングしている蛋白であり、RIG-I/MDA5 が探知したウイルス感染シグナルを核に伝えるのに必須である⁸⁻¹¹⁾。

これら RIG-I/IPS-1 系はいろいろな宿主分子により制御を受けている可能性が示されている。たとえば、RIG-I と同様の分子構造をもつ RIG-I ファミリー分子の LGP2 は、IPS-1 との結合に必要なドメインを欠くため、シグナルを核に伝達することができず、RIG-I/IPS-1 系を抑制的に制御すると報告されている⁷⁾。また、ユビキチン様蛋白である ISG15 は、STAT1 や Jak1 と結合し IFN・シグナル伝達を修飾する一方、RIG-I や IPS-1 などと結合することにより (ISGylation) その機能を修飾していると考えられている¹²⁾。そして、ISG15 とその結合蛋白とを解離させる特異的

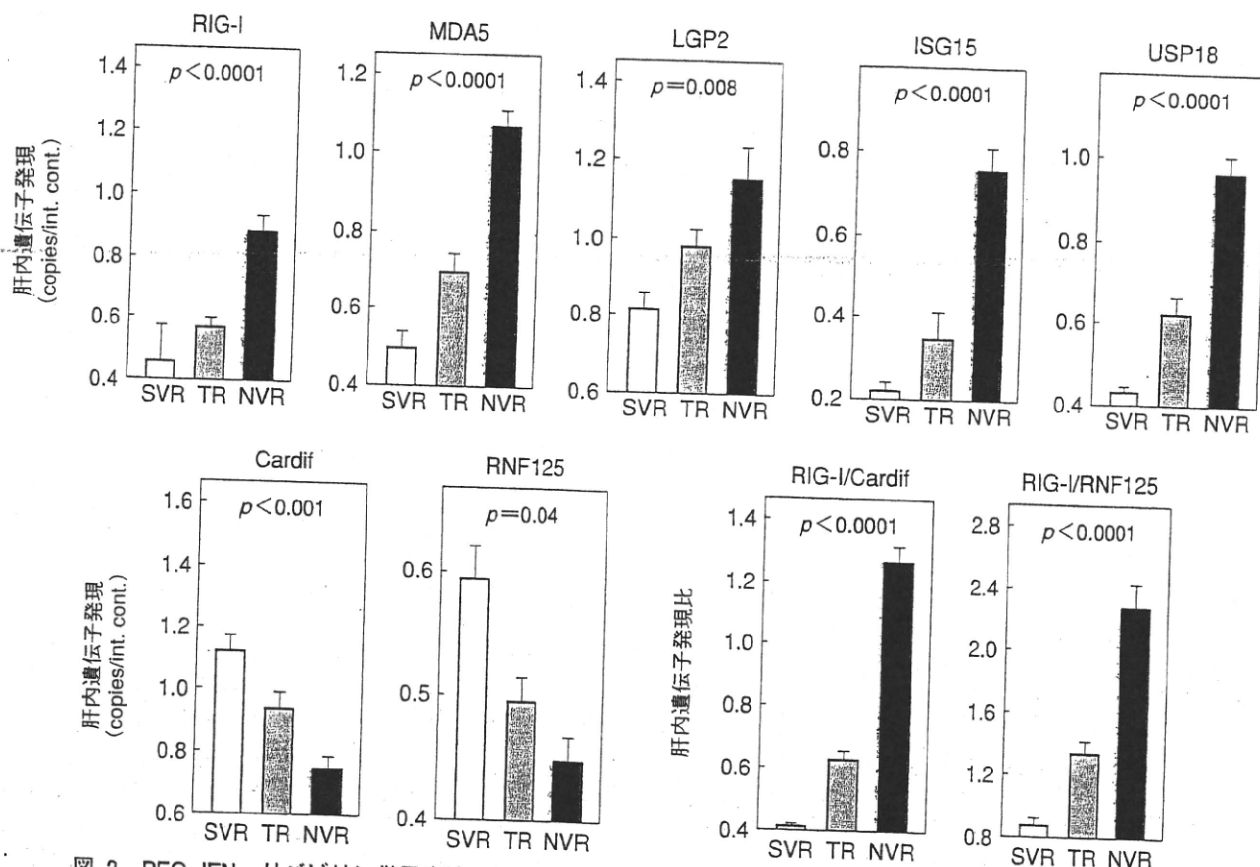


図2 PEG-IFN・リバビリン併用療法の最終ウイルス学的治療効果と、自然免疫系分子の肝内遺伝子発現⁴⁾

プロテアーゼである USP18 は、ISGylation に対して抑制的に働くことが報告されている^{13,14)}。さらに最近、この RIG-I/IPS-1 系の特異的ユビキチン E3 リガーゼである RNF125 が同定され、ubiquitin-proteasome pathway により RIG-I、MDA5 および IPS-1 を分解し抑制的に調節していることが示されている¹⁵⁾。

一方、非常に興味深いことに、HCV の NS3/4A セリンプロテアーゼは IPS-1 をミトコンドリアとアンカリングしている部分で切断することが示されており、HCV は RIG-I/IPS-1 系を標的とすることで巧みに宿主の自然免疫系から逃れている可能性が示唆されている(図 1)^{8,16)}。したがって、これまでの *in vitro* の研究から、RIG-I/IPS-1 系は宿主による HCV の排除およびそれに対する HCV の抵抗性に重要な鍵を握っていることは間違いないと考えられる。しかし、RIG-I/IPS-1 系の状態と実際の抗ウイルス療法の治療効果との関連は不明で、ヒトにおける臨床的意義はほとんど解明されていない。そこで著者らは臨床検体を用いて、これら自然免疫系分子の遺伝子発現プロ

ファイルと PEG-IFN α ・リバビリン併用療法の治療効果との関連を検討した。

● 自然免疫系遺伝子の肝内発現プロファイルと抗ウイルス効果

PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法を施行した 1b 高ウイルス量の C 型慢性肝炎 74 例を対象として、治療直前に肝生検を施行し、総 RNA を抽出後リアルタイム PCR 法を用いて、細胞内ウイルスセンサーである RIG-I、MDA5 や、修飾・制御系分子である LGP2、ISG15、USP18、RNF125、およびアダプター分子である IPS-1 の mRNA の肝内発現を定量した⁴⁾(図 2)。すなわち、PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法を施行した症例を、最終的なウイルス学的治療効果により著効(SVR; $n=30$)、再燃(TR; $n=24$)および治療中 HCV がまったく消失しない無効(NVR; $n=20$)に分類し、これら治療効果と治療前における肝内遺伝子発現との関連を解析した。その結果、RIG-I、MDA5、LGP-2、ISG15 および USP18 の肝内遺伝子発現は、治療中 HCV が減衰しない NVR 群で SVR 群

に比べ有意に 1.5~4 倍高発現していた。それに対して、IPS-1 と RNF125 の治療前肝内遺伝子発現は NVR 群で有意に低値で、RIG-I/IPS-1 比または RNF125 比は NVR で有意に高かった(NVR: SVR=1.3:0.4, 2.3:0.8)。この NVR 例における IPS-1 の発現低下は Western blot により蛋白レベルでも確認された。しかし、著者らの検討では、HCV などのプロテアーゼにより切断されたと考えられる IPS-1 の切断体は Western blot では検出されなかった。

多変量解析で NVR に関与する因子を検討すると、ISG15 または USP18 発現および RIG-I/IPS-1 比と血小板数が独立因子として有意であった。ROC 解析では ISG15, USP18 発現および RIG-I/IPS-1 比の area under the curve は 0.9 以上で、これらの遺伝子の治療前における肝内発現を定量することは、これまで困難とされてきた PEG-IFN α ・リバビリン併用療法の最終治療効果を治療前に予測するのにきわめて有用と考えられた。一方、前述のように PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法の NVR に関与する HCV 遺伝子変異としてコア 70 番および 91 番変異が報告されているが¹⁷⁾、多変量解析で検討すると RIG-I/IPS-1 比はこれから HCV コア遺伝子変異とは独立して NVR に関与している可能性が示唆された。

サイド メモ

PEG-IFN・リバビリン併用療法中の自然免疫系分子の経時的発現

末梢血単核球中における自然免疫系分子の経時的遺伝子発現動態を解析した著者らの検討では、RIG-I, ISG15, USP18 の発現量は PEG-IFN・リバビリン投与の 8 時間後に治療前の 30~120 倍となり、治療により強く誘導された。さらに、この遺伝子誘導は最終的にウイルスが駆除された SVR 例で高い傾向を認め、外因性 IFN による遺伝子の誘導能と治療効果との間に関連があることが示唆された。これらの分子の発現動態と異なって、IPS-1 の発現動態は PEG-IFN・リバビリン投与により大きく影響は受けなかったことが観察され、治療中も constitutive に発現していることが示唆された。

● 宿主自然免疫系における難治要因のメカニズム

宿主自然免疫系が実際の PEG-IFN α ・リバビリン併用療法の治療効果にどのようにかわるかのメカニズムの詳細についてはいまだ十分解明されていない。著者らの検討では、RIG-I, ISG15, USP18 などの IFN 誘導遺伝子は、HCV 感染による内因性 IFN により C 型慢性肝炎患者において高発現しているが、PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法に不応性である NVR 例でより治療前の肝内発現が亢進していることがわかった。反対にこれらの遺伝子の PEG-IFN 投与による治療中の反応性は、SVR 例で NVR 例に比べより良好であることが観察された(「サイドメモ」参照)。このことから、NVR 例では治療前に内因性 IFN により自然免疫系がすでに up regulation されているため、治療である外因性 IFN に対する反応性が減弱していることが示唆され、IFN に対する不応性のメカニズムを探る糸口となると考えられた。IFN に抵抗性を示す特定の HCV がこのような宿主の不応性を惹起するのか、宿主免疫自体に問題があるのかは不明であるが、これまでの著者らの検討では、HCV コア遺伝子変異は自然免疫系遺伝子発現に関与していなかった。しかし今後、HCV 全長遺伝子の解析など HCV と自然免疫との関連について詳細に検討する必要があると考えられた。

今回の著者らの検討では、IPS-1 は NVR 例で RIG-I と対照的にその発現がより低値であった。Western blot においてこの低発現は蛋白レベルでも確認されたが、そのメカニズムは十分明らかではない。これまでの報告では、HCV は自身の NS3/4A セリンプロテアーゼにより IPS-1 を分解し巧みに RIG-I/IPS-1 系から逃避する可能性が示唆されているが¹⁸⁾、HCV が何らかの機序で転写レベルでも IPS-1 を抑制している可能性は否定できず、今後のさらなる検討が期待される。

HCV 感染により誘導される自然免疫は治療効果と密接に関連し、これらを解析することは治療効果予測や治療抵抗性の機序の解明、さらに自然免疫系を標的とした治療法の開発に有用であり、今後 HCV の IFN 抵抗性と宿主自然免疫との関連を解明することも期待される。

● おわりに

PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法が臨床応用され、広く施行されるようになり、その難治要因もしだいに明らかとなってきた。したがって、今後はこれらの難治要因を個々の症例において検討し、的確な治療効果予測を行い、これに対してより有効な対策を講じることで、治療成績の向上をはかる必要がある。さらに、ウイルス変異などのウイルス因子と自然免疫などの宿主因子の双方における治療抵抗性の機序を統合的に解明することにより、あらたな治療法を開発するうえでの有益な知見が深まると考えられる。これからの研究の進歩とともに C 型肝炎治療はますます進化すると考えられ、われわれ臨床医においても最新の研究動向や治療成績に注目していく必要がある。

文献

1) Zeuzem, S. et al. DITTO-HCV Study Group : *J. Hepatol.*, **43** : 250-257, 2005.

- 2) Dienstag, J. L. and McHutchison, J. : *Gastroenterology*, **130** : 231-264, 2006.
- 3) 飯野四郎・他 : 肝胆膵, **49** : 1099-1121, 2004.
- 4) Asahina, Y. et al. : *Gastroenterology*, **134** : 1396-1405, 2008.
- 5) Biron, C. A. : *Curr. Opin. Microbiol.*, **2** : 374-381, 1999.
- 6) Yoneyama, M. et al. : *Nat. Immunol.*, **5** : 730-737, 2004.
- 7) Yoneyama, M. et al. : *J. Immunol.*, **175** : 2851-2858, 2005.
- 8) Meylan, E. et al. : *Nature*, **437** : 1167-1172, 2005.
- 9) Kawai, T. et al. : *Nat. Immunol.*, **6** : 981-988, 2005.
- 10) Seth, R. B. et al. : *Cell*, **122** : 669-682, 2005.
- 11) Xu, L. G. et al. : *Mol. Cell*, **19** : 727-740, 2005.
- 12) Zhao, C. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102** : 10200-10205, 2005.
- 13) Schwer, H. et al. : *Genomics*, **65** : 44-52, 2000.
- 14) Malakhov, M. P. et al. : *J. Biol. Chem.*, **277** : 9976-9981, 2002.
- 15) Arimoto, K. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** : 7500-7505, 2007.
- 16) Li, X. D. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102** : 17717-17722, 2005.
- 17) Akuta, N. et al. : *Intervirology*, **50** : 361-368, 2007.
- 18) Loo, Y. M. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 6001-6006, 2006.

*

*

*

特集・C型肝炎 難治例の治療をどう行うか—治療効果の向上を目指して—

肝硬変への進行および 発がんの予防をどう行うか

朝比奈靖浩^{*1)}・泉 並木^{*2)}

Summary

C型肝炎治療の最終目標は、肝硬変への進展抑止および肝発がん予防とそれに伴う生存率の改善である。肝硬変への進展と肝発がんの抑止にはインターフェロンを中心とする抗ウイルス療法によるHCVの駆除が最も効果的であり、第一選択である。また、肝がん発症例における肝がん再発予防に対しても、HCVの駆除の有効性が示されており、積極的に治療すべきと考えられる。しかし、わが国には高齢者やウイルス駆除の困難な難治例が多く、ウイルス駆除を目的とした強力な抗ウイルス療法が困難な症例が多い。その場合には、肝炎沈静化による発がん予防を目指した包括的な治療が推奨される。本項では、C型肝炎における肝硬変および肝発がん予防を目指した治療戦略について概説する。

Key Words

肝硬変／肝細胞がん／インターフェロン／再発予防

はじめに

わが国では年間約3万4千人が肝臓がんで死亡しており、肝臓がんは死亡原因として重要な位置を占めている。肝細胞がんの75%はC型肝炎ウイルス(HCV)が原因であり、わが国における肝細胞がんの撲滅にはC型肝炎の治療が極めて重要である。C型肝炎の治療にはインターフェロン(IFN)治療が最も基本的であるが、わが国のC型慢性肝炎の約70%を占めるHCV genotype 1bはIFNに抵抗性を示すことが知られ、特に高ウイルス量

症例やIFN感受性決定領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)にアミノ酸変異がない症例では、IFN単独24週の治療によりウイルス学的著効(sustained viral response: SVR)が得られる率はこれまで10%以下であった。

近年、genotype 1b型かつ高ウイルス症例のいわゆる難治性C型慢性肝炎に対して、PEG-インターフェロン(PEG-IFN)/リバビリン(RBV)併用療法が導入され、約50%の症例でSVRが得られるようになった。しかし、約20%は治療中のHCV dynamics第2相以降のウイルス減少を認めないいわゆる null

* 武蔵野赤十字病院消化器科 1) 副部長, 2) 副院長

responder で治療抵抗性である¹⁾。本項では C 型慢性肝炎、特に難治例における肝発がん抑制を目指した治療について概説する。

C型慢性肝炎におけるIFNによる線維化抑制効果と発がん抑止効果

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の最終目標は肝線維化の抑制と発がん抑止、およびそれに伴う生命予後の改善である。IFN 治療による発がん抑止効果については、10年ほど前にわが国から報告が相次いだ。Ikeda らは初回 IFN 単独療法を施行した C 型慢性肝炎症例において、治療効果別にみた累積発がん率を後ろ向きに検討した²⁾。それによると、10年累積発がん率は、無治療群 (n=452) が 12.0%、非 SVR かつ ALT 異常の IFN 無効群 (n=1,076) が 15.0% に対して、SVR 群 (n=676) では 1.5% と有意に低率であった。さらに、SVR が得られなくても ALT が正常化したいわゆる不完全著効群 (n=298) でも、10年累積発がん率は 2.0% と発がん抑止効果が認められた。同様の報告は Imai ら³⁾ や Kasahara ら⁴⁾ から報告され、IFN 投与による ALT 正常化群で発がん抑止効果が認められた。また、Yoshida らは 2,890 例の大規模後ろ向き研究により、IFN 投与およびそれによる SVR が発がん抑止因子となることを報告し、ALT が正常の 2 倍以下に改善することでも発がん抑止効果があることを示した⁵⁾。また、IFN 著効例の肝線維化進展率は平均 -0.28/年と計算され、ウイルス駆除により肝線維化が改善することを示し、非著効例でも 0.02/年と線維化の改善が認められることを報告した。また、Okanoue らも線維化進展度別の発がん抑止効果を示し、IFN による線維化改善効果を報告している⁶⁾。

我々の 2,055 例の検討でも、IFN 投与によ

り SVR が得られた症例における 15 年累積発がん率は 4.2% で、非 SVR 例の 20.3% に比し有意に低率であり、IFN によるウイルス駆除が C 型慢性肝炎からの発がん抑止に最も重要であることは疑いないと考えられた。IFN 治療後の発がんに関与する独立因子を多変量解析を用いて検討すると、非 SVR、高齢、男性、線維化進展例が挙げられ、とりわけ年齢が 65 歳を超えると発がんリスクが有意に増加した。元来、高齢者における肝発がんリスクの増加は、HCV の感染期間が長いことによる線維化の進行と関連があると考えられていたが、我々の検討では、線維化で層別化して解析しても高齢者における肝発がんリスクは若年者に比し高く、加齢そのものが独立して肝発がんのリスクになっていると考えられた。また、SVR が得られると肝発がんリスクは著明に低下するが、その効果は高齢者では若年者に比し弱く、特に 65 歳以上では SVR が得られても最初の 5 年間は累積発がん率の低下はあまり顕著ではなかった。したがって、高齢者では SVR が達成されても肝発がんリスクがただちに低下するわけではないので、肝がん発生のスクリーニングを注意深く行う必要がある。さらに、SVR で得られる発がん抑止効果は若年者と比し少ないため、高齢者で特に SVR が達成しにくい難治例では ALT 正常化を目指した治療も治療戦略の重要な位置を占めると考えられる。

肝硬変における IFN の発がん抑止効果

肝硬変になった場合でも IFN 治療により肝発がん抑制効果が認められるとの報告があり、Cammà らは IFN 治療が C 型肝硬変患者の肝発がん予防に効果があったと報告している⁷⁾。しかし、SVR 例では明らかに肝発がん

抑制効果がみられたが、全体でみると肝の発がん抑止効果は少なかったとも報告している。また、Ikeda らは1年以上 IFN 投与を行った症例に限定すると肝発がん抑止効果が認められたと報告している²⁾。さらに、Nishiguchi らは IFN の投与により C 型肝硬変患者でも HCV の駆除または ALT 値を持続的に正常化できれば、肝がん発生の危険性、肝不全発症の危険性を回避できることを前向き検討で示した⁸⁾。

線維化進展予防と肝発がん抑止を目指した IFN 療法

これまで述べてきたように、HCV が駆除されれば C 型肝炎からの発がんは抑制されることは明らかである。したがって、C 型肝炎に対する IFN 治療の第一目標は HCV の駆除であることは言うまでもなく、genotype 1b 型の難治例では PEG-IFN/RBV 併用療法により極力 SVR を目指すことが重要である。しかし、副作用などで PEG-IFN/RBV が適応とならない症例や高齢者などの難治例、またウイルス駆除が達成できない例では IFN 単独療法による肝発がんの抑制を目指すことになる。

1. IFN 単独療法

RBV が適応とならない症例において、ウイルス駆除を目指した IFN 単独の長期投与が行われている。厚生労働省の「B 型及び C 型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床研究班（熊田博光班長）」のガイドラインでは以下のように推奨されている。すなわち、最初の 2 週間は IFN 単独療法を通常量で連日または週 3 回間歇投与とし、最大 8 週間で HCV RNA が陰性化した場合は 2 年間の間歇投与に切り替えて SVR を目指

すことが示されている。しかし、8 週時点で HCV RNA が陰性化しない場合は、通常量の半量を投与する IFN 少量長期療法で血清 ALT の低値安定化を目指す治療へ移行することを推奨している。

2. IFN 自己注射

近年 PEG 製剤を除く IFN α 製剤の自己注射が認可され、患者の QOL 改善が図られている。自己注射により患者が通院の手間から開放されるのみならず、夜間就寝前に自己注射することでコルチゾールの体内変動に適應することが可能となるため、発熱などの副作用軽減が期待できるようになった。

3. IFN 少量長期療法

PEG-IFN/RBV 併用療法などの強力な治療を行っても SVR が得られない難治例や、副作用により強力な治療が行えない高齢者や線維化進展例では、SVR は得られなくても発がん抑制と生命予後改善を目指した血清 ALT の低値安定化を目的とした IFN 少量長期療法を行う必要があると考えられる。難治例を対象とした IFN α 単独少量間歇投与の有用性を検討した無作為比較試験では、IFN 単独療法により ALT 正常化が得られ、発がん抑止が期待された⁹⁾。また、初回 IFN 治療で SVR を達成できなくても、IFN 単独療法を繰り返し行うことで肝発がん抑制と生命予後改善が得られたとの報告もある¹⁰⁾。したがって、線維化の進展した症例に対しても IFN 単独の少量長期療法を行うことにより、肝細胞がん発生の抑止あるいは遅延を図ることが、最終的な生命予後の改善につながると考えられている¹¹⁾。

海外における報告

一方、米国において過去の PEG-IFN/RBV 併用療法がウイルス学的に無効であった、線維化の進展した C 型慢性肝炎患者 1,050 例を対象として、3.5 年にわたり PEG-IFN α 2a 90 μ g/週の維持療法を行う群と治療を行わない群とを比較する前向き無作為比較試験が実施された¹²⁾。線維化の程度により患者を層別化し、主要エンドポイントを死亡、肝細胞がん、非代償性肝硬変によって示される肝疾患の進展とし、PEG-IFN α 2a 90 μ g/週による維持療法の有用性を検討した。これによると 3 年半の経過で ALT、HCV RNA および組織学的壊死・炎症スコアは PEG-IFN 治療群で有意に減少したが、主要転帰の発生率には両群間で有意差が認められなかった。したがって、線維化の進展している C 型肝炎で過去の PEG-IFN/RBV 併用療法が無効であった患者では、肝硬変の有無にかかわらず PEG-IFN 投与を長期に行っても疾患が進展する割合は低下せず、その有用性は否定された。この結果は、わが国から発表された後ろ向き大規模研究の結果とは一致を認めていないため⁵⁾、この問題についてはわが国においても注意深く検証する必要があると考えられる。

IFN による肝細胞がん再発抑止効果

Shiratori らはエタノール局注療法で根治した肝細胞がん症例を IFN48 週治療群と非治療群に無作為割付し、その再発率と予後を検討した¹³⁾。それによると 1 回目再発は両群間で差がなかったが、2 回目以降の肝がん再発は有意に IFN 治療群で低く生命予後も良好であったことを報告し、肝細胞がん根治後

における IFN 療法の有用性を示した。この他にも、肝細胞がんに対してラジオ波焼灼療法などの局所根治が得られた後に、IFN を投与することによって再発抑制効果が認められたとする同様の報告や¹⁴⁾、経カテーテル動脈塞栓術やラジオ波焼灼療法後に RBV 併用 IFN 治療を行い、半数にウイルス駆除が得られ、再発抑制や生存率向上が認められたとの報告がある¹⁵⁾。

当院において、肝がん治療後に IFN 治療を行った症例 (n=66) と IFN 非投与の症例 (n=394) を比較すると、5 年生存率は IFN 治療を行った症例は 89% であるのに対し、非投与例では 61% と有意に前者の方が良好であった。しかし、累積他部位再発率は 1 回目、2 回目再発とも両者で有意差はなく、IFN 投与例全体としては肝がん再発の抑制効果はみられなかった。しかし、IFN 投与によりウイルスが駆除された症例 (n=33) とされなかった症例 (n=426) に分けて検討すると、1 回目の再発には有意差がなかったが、2 回目再発はウイルス駆除例で有意に低く、IFN によるウイルス駆除の再発抑制効果が示唆された。

そこで当科では、肝細胞がん初回治療後における PEG-IFN/RBV 併用療法の有用性を多施設共同で前向きに検討中である。本検討において肝細胞がん発症例は肝線維化進展例が多いため、PEG-IFN 量は血小板数によって割付を行っている。現在までのところ、肝細胞がん治療後であってもウイルス陰性化は約 40% の症例で達成され、副作用も肝がん未発症の C 型慢性肝炎例とほぼ同等であり、その有用性が示唆されている。これまで PEG-IFN/RBV が初回肝発がんを抑制することを示した報告はあるが¹⁶⁾、現在我々は肝細胞がん治療後の再発を PEG-IFN/RBV 併用療法が抑制できるか否かの検討を行っている。

その他の薬剤による肝線維化と肝発がん抑制

ALT 低値安定例では肝発がん率が低いことから、ALT の低下を目指す治療の有用性が示唆されている。この治療としては、グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸、瀉血療法が挙げられ、IFN の非適応例では検討すべき治療法と考えられている。

グリチルリチン製剤については、IFN 無効かつ線維化が進展した C 型肝炎に対して肝細胞がんの発生を防止する作用が認められたとする報告がある¹⁷⁾。また、海外からもグリチルリチン投与によって血清 ALT 値が正常化すれば、線維化進展例における肝発がん抑制効果がみられることが報告されている¹⁸⁾。グリチルリチン製剤は大量投与により低カリウム血症や高血圧をきたすことがあり、若干の注意が必要であるが、IFN 投与が困難な症例では投与を検討すべきと考えられる。

ウルソデオキシコール酸も C 型慢性肝炎における ALT 低下作用が報告されており、経口投与で比較的副作用が少ないため、IFN が非適応の症例では投与しやすい薬剤である。

また、瀉血療法もわが国では保険適用があり、瀉血による除鉄により ALT 低下作用が認められており、フリーラジカルの生成抑制による炎症の軽減や発がんの抑制が期待されている。なお、瀉血療法を行う際には、鉄制限食など食事指導も重要である。

注目すべきことに、わが国の大規模臨床試験において、分岐鎖アミノ酸製剤の長期投与により非代償性肝硬変患者における肝がん発生、肝不全の進行、静脈瘤破裂などのイベント発生率が有意に低下することが証明された。また我々の検討では、初発肝がん根治後の症例に対しても (n = 204), 分岐鎖アミノ酸製

剤の長期投与により生存率の有意な改善と、3 回目以降の肝がん再発率の低下が認められた。したがって、肝硬変および肝がん治癒後の患者における予後改善に対して分岐鎖アミノ酸製剤の長期投与は大変有用であると考えられる。

一方、線維化抑制薬も効果が期待されている。例えばコルヒチンは細胞内の microtubulus 形成を阻害し線維化を抑制することが知られており、3 年間の長期経過観察で肝細胞がんの発生が抑制され、多変量解析でもコルヒチンが有意因子であったとの報告がある¹⁹⁾。また、アンギオテンシン II レセプター阻害薬も星細胞上のアンギオテンシン・レセプターを阻害することで transforming growth factor (TGF)- β を介した肝線維化の抑制作用があることが報告されている。

生活環境物質による抑止

わが国における大規模調査研究によって、コーヒーを飲む習慣のある人では肝がん発症率が低いことが認められ²⁰⁾、コーヒーを飲む量によって肝細胞がんの発生のリスクが低下し、死亡率も低下することが認められた²¹⁾。イタリアからもコーヒーを飲む量が多いほど肝細胞がんのリスクが低下することが報告されたが、カフェインを含まないコーヒーやお茶では抑制作用がなかった²²⁾。

Chemoprevention

1. 非環式レチノイド

わが国から報告され肝がん再発予防として有望視され、現在全国多施設共同研究が行われている。最初の報告例を追跡した結果では、経過中 AFP の L3 分画と PIVKA-II の低下