

大阪市におけるC型肝炎ウイルス検診と肝炎フォローアップ事業の検討

マツモト ケンジ タカハシ ミネコ
 松本 健二* 高橋 峰子^{2*}
 タモリ アキヒロ ニシグチ シュウヘイ
 田守 昭博^{3*} 西口 修平^{4*}

目的 大阪市におけるC型肝炎ウイルス(HCV)検診の現況と肝炎フォローアップ事業の有用性を検討したので報告する。

方法 対象は、平成15～17年度の基本健診受診時に、HCV抗体検査を受けた40歳以上の希望者で、3年間の総受診者数は83,458人であった。HCV陽性者を支援するため、肝炎フォローアップ事業を行い、本事業に同意した者には、医療機関からの精密検査結果通知書の返送の有無で、精密検査の受診状況を把握した。結果が未返送の者へは、おおむね3か月・6か月後の2回保健師が電話や訪問で受診確認、および受診勧奨を行った。また、精密検査結果通知書と医療機関からの2年間の診療継続報告書から、医療機関における精密検査の内容や治療方針等を全例把握し、評価を行って、医療機関に対し個別に情報提供を行った。一方、本事業の同意が取れなかった者は、精密検査の結果を把握するのみであった。

結果 HCV抗体陽性率は、平成15年度が3.9%、平成16年度が3.8%、平成17年度が3.0%と年々低下していた。

肝炎フォローアップ事業の同意率は、平成15年度52.2%、平成16年度56.2%、平成17年度59.1%であった。本事業の同意ありと、同意なしで精検受診率を比較してみると、平成15年度の同意ありの群で82.6%、同意なしの群で37.5%、平成16年度の同意ありの群で77.1%、同意なしの群で37.7%、平成17年度の同意ありの群で78.0%、同意なしの群で34.3%と、いずれの年度も同意ありの群で有意に高かった($P < 0.001$: χ^2 検定)。

返送された診療情報から、診療情報提供を行った。平成15年度が延べ153件、平成16年度が延べ105件、平成17年度が延べ58件であった。内容では、画像検査の未実施が107件(33.9%)と最も多く、次いで、HCVサブタイプや、定量検査の未実施、最終的なウイルスの有無を確認するためのHCV-RNA定性検査の未実施などが多かった。また、HCV陽性にもかかわらず、肝機能正常のため、フォロー終了となっているケースが50件(15.8%)、HCV-RNA定性検査が未実施にもかかわらず、フォロー終了となっているケースが15件(4.7%)あり、フォローが必要であるという情報提供を行った。

結論 HCV陽性者が、適切に精密検査やフォローアップを受けるためには、受診確認や受診勧奨などの支援が有効であり、医療機関に対する情報提供など、幅広く行う必要があると考えられた。

Key words : C型肝炎ウイルス検診, 肝がん, 肝炎フォローアップ事業

I はじめに

大阪市では肝がんの年齢調整死亡率が全国平均に比べてきわめて高い状況にあるため^{1,2)}, この肝が

ん死亡率を低下させることを最終目標として、平成8年7月より、老人保健法に基づく保健事業として行われている基本健診実施時に、HCV検診を開始した。当初は、輸血歴、肝疾患の家族歴あるいは既往歴のいずれかがあるものをハイリスクグループとし、HCV検診を行った³⁾。平成14年度からは対象を希望者に拡大してHCV検診を実施してきた。平成15年度からは大阪府と連携のもと、HCV陽性者が適切な医療を受けられる体制作りを目的として

* 大阪市旭区保健福祉センター

^{2*} 大阪市健康福祉局

^{3*} 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学

^{4*} 兵庫医科大学内科学肝胆膵科

連絡先: 〒535-8501 大阪市旭区大宮 1-1-17

大阪市旭区保健福祉センター 松本健二

「大阪市肝炎フォローアップ事業」を開始した。

一方、わが国の肝炎対策として、平成14年から、基本健診時にHCV検診が取り入れられ⁴⁾、節目検診として、40歳から70歳までの年齢層を対象に5歳刻みで実施し、5年間でこれらの対象者全てのHCVを測定することをめざしている。また、同時に、節目外検診として、HCVに感染しているリスクの高い方をも対象としている。HCV検診の機会は増えたが、鈴木等⁵⁾は、発見されたHCV陽性者の医療機関への受診率が低いこと、すべてのHCV陽性者が適切な検査や治療を受けているとはいえないことを報告している。

なお、これまでに、HCV検診受診者への個別の受診勧奨や、医療機関での検査・治療内容を把握し、個別に情報提供することを詳細に検討した報告はみあたらない。

以上より、大阪市におけるHCV検診における現状と、肝炎フォローアップ事業において把握した、HCV陽性者の受診状況や、医療機関における精密検査の実施状況等から、肝炎フォローアップ事業の有用性や課題が明らかとなったため報告する。

II 対象と方法

対象は、平成15～17年度の基本健診受診時に、HCV抗体検査を受けた40歳以上の希望者で、3年間の受診者数は83,458人であった。この健診に関する個人情報、大阪市個人情報保護条例に基づいて取り扱われ、健診の結果等は、個人を特定できない数値データとして、統計的に利用および活用されるという趣旨で書面にて同意を求め、46,113人(55.2%)から同意を得た。

平成15年度からHCV陽性者を支援するため、肝炎フォローアップ事業を開始した。この事業では、①肝炎の専門医療機関への紹介、②保健師による継続的な受診のサポート、③医療機関から治療状況を把握し、肝炎の専門家で構成する検討会において、治療内容を検討し、医療機関に情報提供を行う、などであった。また、この事業に関する個人情報は、「事業を効果的に実施するために統計的に利用、活用することがあります。ただし、個人を特定できる情報は活用されることはありません」という主旨で、文書を用いて説明し、書面にて肝炎フォローアップ事業の同意を取った。そして内部だけでデータ解析を行った。この中から、肝炎フォローアップ事業に同意した者については、医療機関からの精密検査結果通知書の返送の有無で精密検査の受診状況を把握し、結果が未返送の者へは、おおむね3か月・6か月後に2回保健師が電話や訪問で受診確認、お

よび受診勧奨を行った。また、2年間は、医療機関から受診者の受診状況を継続診療報告書にて報告させ、フォローが途切れている者には、保健師が保健指導を行うことなどにより、受診継続の支援を行った。

また、精密検査結果通知書あるいは継続診療報告書(年間2回で2年間)の診療情報から、医療機関における精密検査の内容や治療方針等を全例把握し、「大阪市肝炎検診精度研究班」においてその内容を評価し、医療機関に対して個別に情報提供を行った。肝炎フォローアップ事業の開始時には、各医療機関に、精密検査の目的や、必要な検査に関する注意事項を配布し、さらに平成16年には、大阪府より医師会を通じて、各医療機関に、精密検査の目的や診察手順などを記した「検診等で発見されたC型肝炎ウイルスキャリアに対する精密検査の手引き」を配布した。

一方、肝炎フォローアップ事業の同意が取れなかった者は、精密検査の結果を把握するのみであった。

精検結果通知書、あるいは継続診療報告書より、臨床診断名と、インターフェロン(IFN)や肝庇護療法の適応を把握し、65歳未満と65歳以上に分けて検討した。これは、C型肝炎の治療ならびに病気の進行において年齢は大きな影響があり、65歳以上は高齢者に分類され、IFNやリバビリンの副作用が出やすく、また、生命予後の観点からも、65歳未満と違った治療法が必要とされることが多いため、この二つに分けて検討した。

統計学的検定は、SPSS10.0J for Windowsを使用し、 χ^2 検定にて有意差検定を行った。

III 成績

平成15年度から肝炎フォローアップ事業を開始し、3年間の対象者数は83,458人で、本事業の同意率は、平成15年度52.2%、平成16年度56.2%、平成17年度59.1%であった(表1)。平成17年度の同意率を、性別・年齢別で見ると、性別では差が少なく、年齢別では、高齢になるほど、同意率が低くなる傾向が見られた(表2)。

表1 肝炎フォローアップ事業同意率

	受診者数	同意者数	同意率(%)
平成15年度	35,921	18,766	52.2
平成16年度	26,055	14,649	56.2
平成17年度	21,482	12,698	59.1
計	83,458	46,113	55.2

肝炎フォローアップ事業の同意あり（保健師による受診確認，および受診勧奨を行った人）の群と同意なしの群で精検受診率を比較してみると，平成15年度の同意ありの群で81.5%，同意なしの群で38.0%，平成16年度の同意ありの群で74.5%，同意なしの群で37.7%，平成17年度の同意ありの群で77.9%，同意なしの群で34.3%と，いずれの年度も精検受診率は同意ありの群で有意に高かった（ $P < 0.001$: χ^2 検定）（表3）。

また，肝炎フォローアップ事業の同意ありの群で，保健師による1回目の受診勧奨前（おおむね3か月後）の精検受診率は，平成15年度からの3年間で平均24.7%と，同意なしの群の3年間の精検受診率37.0%をわずかに下回った。1回目の受診勧奨後の精検受診率は36.6%増加し，2回目の受診勧奨後は17.2%増加と，受診勧奨により精検受診者数は増加した（表4）。

精密検査結果通知書あるいは2年間にわたる継続診療報告書によって得られた診療情報から，HCV

検査の不備や，HCVキャリアへの画像検査やサブタイプ測定の実施，治療方針への助言を要する等の症例について，診療情報提供を行った。平成15年度が延べ153件，平成16年度が延べ105件，平成17年度が延べ58件であった（いずれの年度も1例あたり複数件の情報提供を含む）。その内容は，画像検査の実施が107件（33.9%）と最も多く，次いで，HCVサブタイプや，定量検査の実施，最終的な

表4 受診勧奨と精検受診状況

	精検受診者数			対象者数
	受診勧奨前	1回目 受診勧奨後	2回目 受診勧奨後	
平成15年度	80(25.6)	123(39.3)	52(16.6)	313
平成16年度	43(22.9)	59(31.4)	38(20.2)	188
平成17年度	48(25.3)	71(37.4)	29(15.3)	190
計	171(24.7)	253(36.6)	119(17.2)	691

注；（ ）内は精検受診率で対象者数に占める精検受診者数の割合（%）である

表2 平成17年度 肝炎フォローアップ事業同意率（性・年齢別）

	男 性			女 性			全 体		
	受診者数	同意者数	同意率 (%)	受診者数	同意者数	同意率 (%)	受診者数	同意者数	同意率 (%)
40～44歳	1,176	781	(66.4)	2,975	2,064	(69.4)	4,151	2,845	(68.5)
45～49歳	503	313	(62.2)	1,102	688	(62.4)	1,605	1,001	(62.4)
50～54歳	745	447	(60.0)	1,823	1,178	(64.6)	2,568	1,625	(63.3)
55～59歳	817	472	(57.8)	1,847	1,085	(58.7)	2,664	1,557	(58.4)
60～64歳	1,220	683	(56.0)	2,266	1,277	(56.4)	3,486	1,960	(56.2)
65～69歳	1,008	571	(56.6)	1,675	899	(53.7)	2,683	1,470	(54.8)
70～74歳	948	518	(54.6)	1,354	705	(52.1)	2,302	1,223	(53.1)
75～79歳	499	274	(54.9)	721	372	(51.6)	1,220	646	(53.0)
80歳以上	256	128	(50.0)	547	243	(44.4)	803	371	(46.2)
合 計	7,172	4,187	(58.4)	14,310	8,511	(59.5)	21,482	12,698	(59.1)

表3 フォローアップ事業同意の有無による精検受診率

	同 意 あ り			同 意 な し		
	対象者数	精検受診者数	精検受診率 (%)	対象者数	精検受診者数	精検受診率 (%)
平成15年度	313	255	81.5	166	63	38.0*
平成16年度	188	140	74.5	151	57	37.7*
平成17年度	190	148	77.9	102	35	34.3*
計	691	543	78.6	419	155	37.0*

χ^2 検定；*： $P < 0.001$

注）同意あり群の受診率は保健師による受診勧奨後の受診者を含めた累積受診率

ウイルスの有無を確認するための HCV-RNA 定性検査の未実施などが多かった。それらに対しては、それぞれに必要と考えられる情報提供を行った。また、HCV 陽性にもかかわらず肝機能正常のためフォロー終了となっているケースが50件(16%)、HCV-RNA 定性検査をせず終了となっているケースが15件(4.7%)あり、ともにフォローが必要であるという情報提供を行った(表5)。

平成15年度～17年度の肝炎フォローアップ事業同意者における、精検結果通知書、あるいは継続診療

報告書より、臨床診断名と、IFN や肝庇護療法の適応を把握し、65歳未満と65歳以上に分けて検討した。臨床診断名では、肝炎発生なしが228人(42.0%)、慢性肝炎が204人(37.6%)、肝硬変が21人(3.9%)であった。肝がんは20人(3.7%)で、男女とも全例65歳以上であった。その他には肝のう胞などが記載されているものがあつた(表6)。IFN 適応ありは、68人であった。65歳未満では25.4%が適応ありとなっていたが、65歳以上は7.2%と低かつた(表7)。IFN 投与が確認されたの

表5 医療機関への情報提供

			該 当 件 数			
			平成15年度	平成16年度	平成17年度	計 (%)
治療に関する内容	1	65歳以下で肝障害ありで、インターフェロンを含めた積極的な治療が必要と考えられるケース	2	1	1	4(1.3%)
	2	治療及び経過観察が必要と考えられるが、今後の方針が終了となっているケース	3	30	17	50(15.8%)
精密検査に関する内容	1	HCV 抗体検査が低力価・中力価かつ HCV-RNA 検査が未実施	43	10	3	56(17.7%)
	2	HCV 抗体検査が低力価・中力価かつ HCV-RNA 定量検査が陰性で定性検査が未実施	11	4	2	17(5.4%)
	3	HCV 抗体検査が低力価・中力価かつ HCV-RNA 定性検査が未実施で今後の方針が終了	13	2	0	15(4.7%)
	4	65歳以下で、HCV サブタイプや HCV-RNA 定量検査が未実施	26	20	12	58(18.4%)
	5	HCV 陽性だが画像検査が未実施	48	36	23	107(33.9%)
その他	1	質問事項あり	7	2	0	9(2.8%)
合 計			153	105	58	316

表6 精検結果通知書あるいは継続診療報告書より把握した診断名

		件 数 (%)						
		肝炎発生なし	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	その他	未記入	小計
男性	65歳未満	19(31.1)	31(50.8)	4(6.6)	0	4(6.6)	3(4.9)	61
	65歳以上	70(38.0)	65(35.3)	10(5.4)	16(8.7)	3(1.6)	20(10.9)	184
女性	65歳未満	50(52.1)	27(28.1)	2(2.1)	0	4(4.2)	13(13.5)	96
	65歳以上	89(44.1)	81(40.1)	5(2.5)	4(2.0)	4(2.0)	19(9.4)	202
計		228(42.0)	204(37.6)	21(3.9)	20(3.7)	15(2.8)	55(10.1)	543

表7 精検結果通知書あるいは継続診療報告書より把握した IFN および肝庇護療法の適応に関して (平成15～17年度)

	IFN 治療			肝庇護療法		
	適応あり (%)	適応なし (%)	未記入	適応あり (%)	適応なし (%)	未記入
65歳未満	40(25.4)	99(63.1)	18	47(29.9)	89(58.0)	21
65歳以上	28(7.2)	290(75.1)	68	98(25.3)	226(58.5)	62
計	68(12.5)	389(71.6)	86	145(26.7)	315(58.0)	83

は37人であった。肝庇護療法の適応ありは、145人であった。65歳未満は29.9%に適応ありとなっていたが、IFNの適応と違って、65歳以上でも25.3%が適応ありと、比較的高かった(表7)。

IV 考 察

第15回全国原発性肝癌追跡調査報告⁶⁾では、肝細胞がんの原因の約70%がHCV抗体陽性であり、HCV陽性者は、慢性肝炎や肝硬変を経て、長時間の後に、高率に肝がんになる⁷⁾。HCV陽性者に適切な時期に、IFNなどの適切な治療を施せば、肝がんを減らし、そして、生命予後を改善すると報告されている^{8~10)}。そのために必要なことは、HCV陽性者をできるかぎり多く発見することであり、そして、発見したHCV陽性者を精査、加療につなげることである。また、その時点で治療を必要としない者も、的確に検査を受けることができるように支援することが必要である。

一つ目の問題は、わが国では、まだ、たくさんの人々がHCV検診を受けていないと考えられていることである¹¹⁾。わが国の肝炎対策として、平成14年から、基本健診時にHCV検診が取り入れられるようになった¹²⁾が、これは、節目検診として、40歳から70歳までの年齢層を対象として、5歳刻みで実施し、5年間でこれらの対象者全てのHCVを測定することをめざしている。また、同時に、節目外検診として、HCVに感染しているリスクの高い者を対象としている。このHCV検診の実績を見ると、平成14年度から平成17年度まで、いずれの年度も、HCVの感染者率は、節目外検診が、節目検診の2倍以上高く、節目外検診の効率のよさがうかがえる¹²⁾。

一方、大阪市では、平成8年7月より、老人保健法に基づく保健事業として行われている基本健診実施時にHCV検診を行うことを開始した。当初は、40歳以上の輸血歴、肝疾患の家族歴あるいは既往歴のいずれかがあるものをハイリスクグループとし、HCV検診を行った³⁾。平成14年度からは、さらに対象を40歳以上の希望者に拡大してHCV検診を実施してきた。大阪市でも、ハイリスクグループを対象にHCV検診を行ったときは、HCV抗体陽性率はきわめて高かったが、対象を40歳以上の希望者に拡大したことでHCV抗体陽性率は低下した。できるだけ多くの人にHCV検査を受けてもらう必要があると考えるが、HCV検診受診者数はここ3年間減少傾向にあった。HCVは新たな感染がほとんどないということで、受診回数を1回としている影響も考えられたが、未受診者は多く、より積極的に、

より効果的に、普及啓発を行う必要があると考える。

二つ目の問題は、鈴木等⁹⁾が報告しているように、発見されたHCVキャリアの医療機関への受診率が低いことと、その後の経過観察が不十分で適切な治療を受けていないことである。それを改善するためには、HCV陽性者を、確実に精査、加療につなげることと、また、その時点で治療を必要としない者も、その後長期間にわたって、的確に検査を受けることができるように支援することが必要であると考えた。

我々が行った肝炎フォローアップ事業の同意なしの群では、精検受診率が極めて低いことがわかった。同意ありの群では、精検受診率が有意に高かった。しかし、同意ありの群では、もともと精検受診の意欲が高い可能性などの選択バイアスの影響を避けることができないため、肝炎フォローアップ事業が精検受診率の向上に有用であるとは断定できなかった。

ただし、同意ありの群でも、保健師による受診勧奨前は、精検受診率が3年間の平均で24.7%と低く、肝炎フォローアップ事業の同意なしの群と比べて、精検受診率はむしろ低かった。推測ではあるが、同意ありの群には、精検受診の必要を理解して同意する者と、必要があれば声がかけてもらえると考える者、とくに何も考えていない者などが混在していると考えられた。一方、同意なしの群でも、HCV陽性の意味を十分理解できていて、とくに支援を必要としないため、肝炎フォローアップ事業に同意しなかった者も多くいると考えられた。約3か月後の1回目の受診勧奨後36.6%が受診し、2回目の受診勧奨後17.2%が受診した。この結果からは、支援により精検受診率は増していくと考えられた。C型肝炎は長い経過をたどることから、長期のフォローが必要であるが、今回の肝炎フォローアップ事業では、2年間のみフォローであった。医療機関からの継続診療報告書で、フォロー終了となっているケースなどにフォローが必要という情報提供を行ったり、受診が途切れたものに対する受診勧奨などを行った。この2年間の肝炎フォローアップ事業が、その後の長期のフォローにつながることを願っている。

肝炎フォローアップ事業の同意率は、この3年間50%から60%で推移しているが、これを高めることが精検受診率の向上につながると考えられた。年齢が高い者ほど、同意率が低い傾向を認めたことより、高齢者には、より丁寧な説明が必要であると考えられた。

今回の研究の対象は、都市部における、基本健診

受診者のみを対象としているため、都市部以外の地域や、基本健診の対象とならない被保険者の検討も必要であると考えられた。多久等¹³⁾の報告では、島根県の基本健診受診者で、40歳以上の人に対する肝炎ウイルス検診では、肝炎ウイルス陽性者83人に対し、83通の紹介状を発行し、医療機関からの返信は約40%であった。大阪市における肝炎フォローアップ事業の同意のない精検受診率と大きな差はなかった。また、福沢等¹⁴⁾は、C型肝炎ウイルス検診において、行政受診者と健保の職域受診者を比較しているが、HCV感染の可能性が極めて高いと判定されたものの、保健師指導あるいは通院しているのが、行政で27.3%、職域で11.9%と報告している。この結果では、健保の職域受診者の精検受診率はかなり低かったため、こういった集団に対しても受診やフォローのための支援が必要であると考えられた。そして、鈴木等⁵⁾の報告では、岩手県内の自治体の住民、団体職員および人間ドック受診者の内、40歳以上の総数89,167人を対象とした検診により発見されたHCVキャリアの医療機関への受診率は40.8%であり、我々が検討したフォローアップ事業の同意なしの群の精検受診率とあまり変わらなかった。つまり、支援のない場合、都市部でも、都市部以外でも、精検受診率は高くなく、健保の職域受診者の精検受診率はさらに低いと考えられる。したがって、職域受診者も含めた精検受診率やフォローアップ率向上のための支援が必要と考えられた。

医療機関からの精検結果通知書あるいは継続診療報告書を通じて把握した、検査や治療の内容を、「大阪市肝炎検診精度研究班」において全件検討し、必要と考えたケースには個別に情報提供を行った。HCV陽性にもかかわらず、肝機能正常のためフォロー終了となっているケースがかなりあったが、今後肝機能が悪化することがあり、また、将来肝がんを発症する可能性が否定できないため、フォローが必要であるという情報提供を行った。また、画像検査未実施例も多く、肝炎の進行度の確認や肝がんの発見に重要であると考え、情報提供を行った。また、HCV抗体とHCV-RNA定性、定量との関係、サブタイプなども、十分な検査が行われていないと判断した症例にも、それぞれに情報提供を行った。HCVキャリアに対する画像診断や長期間のフォローが必要である等のマニュアルを配布したにもかかわらず、多くの情報提供を必要とした。C型肝炎の研究は急速に進歩しており、特に治療の分野ではめざましいものがある。したがって、医療機関にマニュアルを配布しただけでは不十分であり、地域の医師会などを通じて、医療機関向けの研修会や講演

会を開催するなど、住民やHCVキャリアに対してだけでなく、医療機関への啓蒙活動の充実、あるいは肝臓専門医療機関との連携強化などが必要と考えられた。

HCV陽性者を、適切な時期に、IFNやリバビリンなどで治療したり、強ミノCなどで肝庇護療法を施行することにより、肝がんにいたる確率を下げたり、遅らせたりすることができるという報告は多い^{8~10,15)}。今回、平成15年度~17年度で、肝炎フォローアップ事業同意者の精検結果通知書、あるいは継続診療報告書より、診療状況を把握した543人では、IFN適応は68人(12.5%)で、IFN投与が確認されたのは37人であった。精検結果通知書からは、肝炎発生なしは半数近くを占めたが、今井等の報告¹⁶⁾でも、新規発見のC型肝炎患者にはALT正常者が多いと報告している。現時点では、IFN投与例はまだまだ少ないが、C型肝炎の経過を考えると今後増えていく可能性は高い。そのためには確実なフォローアップが必要であると考えられる。肝庇護療法の適応は145人(26.7%)であった。65歳以上では、65歳未満に比べて、IFNの適応はかなり低かったが、肝庇護療法の適応は65歳未満と大差なかった。肝がんが20人(3.7%)にみつかったが、いずれも65歳以上であった。このことからわかるように、65歳以上でIFNの適応が少なくても、肝庇護療法にはかなり適応があり、また、肝がんの早期発見のためにも、適切なフォローアップが重要であると考えられた。

わが国では、まだ、たくさんの人が、HCV検診を受けていないと考えられている¹¹⁾。そして、HCV陽性と判明した人の一部は、精密検査や適切なフォローアップを受けていない⁴⁾。これらの問題を解決するためには、人々に確実に伝わるように、かつ、わかりやすく普及啓発を行うことが重要である。また、HCV陽性者に対しては、精密検査や適切なフォローアップにつなげる支援—長期にわたる場合も考えられるため、携帯メールやインターネットを利用した、比較的負担の少ない形での支援などを、より幅広く行う必要があると考えられた。

本研究の一部は、第64回公衆衛生学会総会(平成17年9月、札幌市)に報告した。

(受付 2007.4.26)
(採用 2007.12.10)

文 献

- 1) 大阪市健康福祉局. 大阪市保健所保健医療対策課編. 大阪市の死因別に見た死亡の動向. 大阪市: 大阪

- 市保健所, 2006; 70-75.
- 2) 厚生統計協会編. 厚生指標 臨時増刊 国民衛生の動向. 東京: 財団法人厚生統計協会, 2005; 46-54.
 - 3) 中尾昌弘. 大阪市における肝疾患検診, 第2報, ハイリスクグループの選定とウイルスマーカー陽性率. 大阪市勤務医師会研究年報 2001; 29: 25-28.
 - 4) 吉澤浩司. 肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究. 肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究. 平成14年度厚生科学研究費補助金総括・分担研究成果報告書 2002; 1-6.
 - 5) 鈴木一幸, 阿部弘一, 小山富子, 他. C型肝炎検診をとりまく状況. 日本医事新報 2003; 4144号: 1-6.
 - 6) 日本肝癌研究会. 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1998~1999). 肝臓 2003; 44: 157-175.
 - 7) Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. J Hepatol 1992; 16: 273-281.
 - 8) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. Gastroenterology 2002; 123: 483-491.
 - 9) Okanou T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: A retrospective study in 1148 patients. J Hepatol 1999; 30: 653-659.
 - 10) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1998; 27: 1394-1402.
 - 11) 田中純子. わが国の健常者集団におけるHCVキャリア, HBVキャリアの推計数. C型肝炎の自然経過および介入による影響などの評価を含む疫学的研究. 平成14年度厚生科学研究費補助金総括・分担研究成果報告書 (代表 吉澤浩司) 2003; 11-23.
 - 12) 平成17年度肝炎ウイルス検診等の実績について. 週間保健衛生ニュース, 2006; 24-31.
 - 13) 多久純子, 江角幸夫. 肝炎ウイルス検診の評価. 島根医学検査 2006; 34: 23-26.
 - 14) 福沢嘉孝, 山田晴生, 各務伸一. 検診受診者における最近のC型肝炎ウイルススクリーニングの実態とその重大な問題点. 肝臓 2004; 45 Suppl. 2: 386.
 - 15) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. Cancer 1997; 79: 1494-1500.
 - 16) 今井康陽, 田中英夫, 福田和人, 他. 地域医療におけるC型肝炎ウイルス検診の現況と課題—大阪北部地域での平成14年度の取り組み—. 肝臓 2004; 45: 232-238.

Present status of community-based HCV screening in Osaka City and evaluation of the utility of follow-up programs on hepatitis

Kenji MATSUMOTO*, Mineko TAKAHASHI^{2*}, Akihiro TAMORI^{3*}, and Shuhei NISHIGUCHI^{4**}

Key words : community-based HCV screening, hepatocellular carcinoma, follow-up programs on hepatitis

Objective The present status of community-based HCV screening in Osaka City and the utility of follow-up programs on hepatitis were examined.

Method During a period of three years, from 2003–2005, 83, 458 persons who underwent HCV testing in a community-based HCV screening program in Osaka City were targeted. These persons were 40 years of age or older who opted to receive testing for HCV antibodies. To assist patients testing positive for HCV, hepatitis follow up programs were carried out. For cases where consent was given, the performance or nonperformance of a thorough examination could be ascertained with regard to whether or not a thorough examination results notification was sent from the medical institution. For patients who did not receive a notification, a health nurse checked whether a thorough examination was received, by telephone or visit, usually two times (after 3 months and after 6 months) on average. If an examination had not been received, the nurse suggested having one. Furthermore, the contents of the thorough examination and other details like procedure plans for all patients were obtained through the thorough examination results notification. From continuous diagnostic reports from the medical institutions, an assessment was given and the information was provided to each medical institution.

For cases where consent was not given for the follow up programs, only the results of the thorough examination were available.

Results The percentage of patients testing positive for HCV antibodies showed a yearly decline, with 3.9% in 2003, 3.8% in 2004, and 3.0% in 2005.

The percentages of patients consenting to hepatitis follow up programs were 52.2% in 2003, 56.2% in 2004, and 59.1% in 2005. When comparing the percentage of patients receiving a thorough examination between those consenting to these programs and those not consenting, the consenting group was 82.6% and the non-consenting group was 37.5% in 2003, 77.1% and 37.7% in 2004, 78.0% and 34.3% in 2005, respectively. Consequently, the percentage of patients consenting to the examination significantly increased each year ($P < 0.001$).

From the diagnostic information which was sent, medical data could be provided for a total of 153 cases in 2003, 105 in 2004 and 58 in 2005. Furthermore, from among the contents, non-performance of imaging examination was most common with 107 cases (33.9%), followed by non-identification of the HCV subtype, non-performance of a fixed quantity examination, and non-performance of an HCV-RNA qualitative examination to verify the presence of final stage virus. There were 50 cases where the follow-up was discontinued due to normal liver functions even though the subjects tested positive for HCV (15.8%). There were 15 cases where the follow-up was discontinued even though an HCV-RNA qualitative examination had not been performed (4.7%). Information that a follow-up was necessary was provided in those cases.

Conclusion In order for patients testing positive for HCV to receive an appropriate thorough examination and follow-up, assistance by verifying that the examination had been received and suggesting its necessity where this was not the case is useful. A more extensive performance of information provision to medical institutions is to be recommended.

* Asahi Ward Health and Welfare Center, Osaka City

^{2*} Health Welfare Bureau, Osaka City

^{3*} Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine

^{4**} Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

<短 報>

HBV 関連クリオグロブリン血症における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の意義

榎本 大¹⁾ 根来 伸夫²⁾ 藤井 英樹¹⁾ 小林佐和子¹⁾
 岩井 秀司¹⁾ 森川 浩安¹⁾ 田守 昭博¹⁾ 坂口 浩樹¹⁾
 羽生 大記³⁾ 塩見 進⁴⁾ 河田 則文^{1)*}

はじめに：クリオグロブリンとは、低温にて可逆性の沈殿を生じる異常な免疫グロブリン分子および免疫複合体である。クリオグロブリンが血液中に異常に増加した状態のうち、原因不明のものを本態性、血液疾患・肝疾患・感染症などによるものを続発性クリオグロブリン血症という。続発性クリオグロブリン血症の原因としてC型肝炎ウイルス感染が重要であるが、B型肝炎ウイルス (HBV) によるものの報告も散見される。我々は以前にエンテカビルが著効したHBV関連クリオグロブリン血管炎の一例を報告した¹⁾。またHBV関連クリオグロブリン血症の発症に、抗リン脂質抗体の一種である抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 (anti-PS/PT) が関与するという報告がある²⁾。

今回、我々は以前報告したHBV関連クリオグロブリン血管炎症例において、エンテカビル投与中のanti-PS/PT抗体価の変化を検討した。また他のHBV感染者20例においてもanti-PS/PTを測定し、陽性者と陰性者の臨床背景を比較した。

対象と方法：対象1) 57歳、女性。血栓症の既往なし。両下肢に腫脹と紫斑を認めたため皮膚科を受診した。血清クリオグロブリン陽性で、皮膚生検でも白血球破砕性血管炎と、病理学的にクリオグロブリン血管炎に矛盾しない結果であった。AST 143 IU/L, ALT

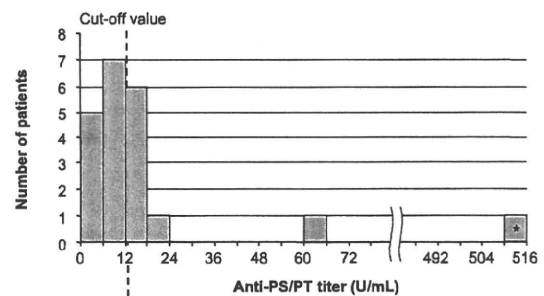


Fig. 1 The titer of antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibody (anti-PS/PT) in patients with chronic hepatitis B. The antibody was detected above the cutoff level (12 U/mL) in 8 (40%) of 20 patients without extrahepatic manifestations, although the titers were low. In the 57-year-old woman with HBV-associated cryoglobulinemic vasculitis (*), the anti-PS/PT level was very high (510 U/mL).

119 IU/L, γ -GTP 27 IU/L, 総ビリルビン 1.7 mg/dL, アルブミン 3.2 g/dL, クレアチニン 0.50 mg/dL, 血小板 6.3 万/ μ L, HBs 抗原陽性, HBe 抗原陰性, HBe 抗体陽性, HBV DNA 6.4 log₁₀ copies, HBV genotype B, プレコア変異型, コアプロモーター野生型, HCV 抗体陰性, 抗好中球細胞質抗体陰性, ループス抗凝固因子陰性, 抗カルジオリピン・ β 2 グリコプロテイン I 複合体抗体陰性. 肝生検では慢性活動性肝炎 (A2F3) であった。

対象2) 肝外病変を認めないB型慢性肝疾患20例 (男性16例/女性4例, 50 \pm 13歳, HBV genotype B 2例/C 18例). anti-PS/PTは保存血清において, ELISA法 (MBL) により測定した (基準値: <12 U/mL).

1) 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆病態内科学

2) 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学

3) 大阪市立大学大学院生活科学研究科栄養医科学

4) 大阪市立大学大学院医学研究科核医学

*Corresponding author: kawadanori@med.osaka-cu.ac.jp

<受付日2010年5月23日><採択日2010年6月30日>

Table 1 Characteristics of patients having chronic hepatitis B with and without anti-PS/PT

	Anti-PS/PT-positive (n=9)	Anti-PS/PT-negative (n=12)	P value
Age (years)	49 ± 11	51 ± 15	0.78
Male gender (%)	8 (89%)	7 (58%)	0.18
ALT (IU/L)	111 (35-215)	115 (77-186)	0.57
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	155 ± 71	157 ± 52	0.76
HBeAg-positive (%)	4 (44%)	6 (50%)	0.99
HBV-DNA (\log_{10} copies/mL)	6.5 ± 1.9	6.9 ± 1.1	0.78
HBV genotype (B/C)	1/8	2/10	0.99
Grade (A1/A2/A3)	1/6/1	7/4/0	0.062
Stage (F1/F2/F3/F4)	2/3/2/1	6/3/2/1	0.74

Anti-PS/PT, antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibody

結果：対象1) に対してエンテカビルを投与したところ HBV DNA は 6 週目に陰性 ($< 2.6 \log_{10}$ copies) となり、ALT は 12 週目に正常化が得られた。anti-PS/PT は治療 8 週前 390 U/mL、治療直前 510 U/mL と異常高値であったが、治療開始 8 週目に 180 U/mL、24 週目に 69 U/mL まで低下した。クリオグロブリンも 20 週目に陰性化し、それに伴って紫斑も徐々に消失した。

対象2) では 8 例 (40%) に anti-PS/PT 陽性であったが、いずれも軽度の上昇 (12~60 U/mL) であった (Fig. 1)。また anti-PS/PT 陽性例と陰性例の間に臨床的な差異を認めなかった (Table 1)。

考察：抗リン脂質抗体症候群は、抗リン脂質抗体の出現によって動脈血栓症、習慣流産・胎児死亡などを来す自己免疫疾患であるが、関連自己抗体としてループス抗凝固因子と抗カルジオリピン抗体が想定されている。前者の責任抗体は、ホスファチジルセリンの存在下でプロトロンビンに結合する anti-PS/PT であることが示唆されており、anti-PS/PT 陽性者の 95% においてはループス抗凝固因子も陽性である³⁾。2006 年に改訂された抗リン脂質抗体症候群の分類基準において、anti-PS/PT の採用は見送られたが、国際血栓止血学会のコンセンサス・ステートメントでは、その有用性や将来性が認められている³⁾。Kawakami らは HBV 関連クリオグロブリン血管炎の一例において、血清を冷却して沈殿させたクリオグロブリン分画に、anti-PS/PT 抗体が非常に高力価で検出されたことを報告した²⁾。彼らは、HBV 感染による肝細胞傷害により細胞膜成分であるホスファチジルセリンが血中に露出し、これが anti-PS/PT の産生を惹起しクリオグロブリンの形成に関与

したと考察している。また、抗カルジオリピン抗体は HBV 感染者の 14~20%、C 型肝炎感染者の 21~44% に検出されるが、一般に低力価であり臨床的な意義は乏しいと考えられている⁴⁾⁵⁾。

我々の検討で、anti-PS/PT も肝外病変を認めない HBV 感染者の 40% と比較的高頻度に検出されたが、多くは低力価であった。一方、HBV 関連クリオグロブリン血管炎の一例においては anti-PS/PT が高力価で検出され、エンテカビル投与中にクリオグロブリンの陰性化、紫斑の消失とともに、その抗体価は低下した。Kawakami らの報告²⁾と併せると、HBV 関連クリオグロブリン血症の成立に anti-PS/PT が関与している可能性が考えられ興味深い。

索引用語：クリオグロブリン、
抗ホスファチジルセリン・
プロトロンビン複合体抗体、
B 型肝炎

文献：1) Enomoto M, Nakanishi T, Ishii M, et al. Ann Intern Med 2008; 149: 912—913 2) Kawakami T, Ooka S, Mizoguchi M, et al. Ann Intern Med 2008; 149: 911—912 3) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. J Thromb Haemost 2006; 4: 295—306 4) Stoeber ZM, Fogel M, Smirov A, et al. Ann Rheum Dis 2000; 59: 483—486 5) Zachou K, Liaskos C, Christodoulou DK, et al. Eur J Clin Invest 2003; 33: 161—168

英文要旨

Hepatitis B-Associated Cryoglobulinemia
and Antiphospholipid Antibodies

Masaru Enomoto¹⁾, Nobuo Negoro²⁾,
Hideki Fujii¹⁾, Sawako Kobayashi¹⁾,
Shuji Iwai¹⁾, Hiroyasu Morikawa¹⁾,
Akihiro Tamori¹⁾, Hiroki Sakaguchi¹⁾,
Daiki Habu³⁾, Susumu Shiomi⁴⁾,
Norifumi Kawada^{1)*}

A 57-year-old woman presented with a purpuric rash. Cryoglobulins were detected, and a skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis. The alanine aminotransferase level was 119 IU/L, and the platelet count 63,000/mm³. The hepatitis B virus (HBV) DNA was 6.4 log₁₀ copies/mL and became negative by week 6 of entecavir therapy. The antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibody (anti-PS/PT) was 390-510 U/mL, and decreased to 69 U/mL at week 24, after cryoglobulin had become negative and the rash resolved. Among 20 HBV-infected patients without extrahepatic manifestations, low titers of anti-PS/PT

were detected in 8 (40%). Clinical characteristics were similar in patients with or without anti-PS/PT. Low titers of anti-PS/PT in chronic hepatitis B have little clinical significance, whereas high titers may promote cryoprecipitate formation.

Key words: cryoglobulin,
antiphosphatidylserine-prothrombin
complex antibody,
hepatitis B

Kanzo 2010; 51: 454—456

- 1) Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine
- 2) Department of Clinical Immunology, Osaka City University Graduate School of Medicine
- 3) Department of Medical Nutrition, Osaka City University Graduate School of Life Science
- 4) Department of Nuclear Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine

*Corresponding author: kawadanori@med.osaka-cu.ac.jp

今月のテーマ●B型慢性肝炎に対する最新の治療

核酸アナログ/IFN sequential 治療の有用性とその限界

榎本 大 田 守 昭 博¹⁾ 西 口 修 平²⁾
河 田 則 文¹⁾

要旨: B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療では中止による肝炎の再燃と長期投与による耐性が問題となる。一方、インターフェロン (IFN) の治療効果も限定的である。Serfatyらは、IFNの前にラミブジンを先行投与するいわゆる sequential 治療の良好な成績を報告した。その後、多くの施設で追試が行われたが、特に genotype C が多数を占める本邦での成績は芳しくない。一方、若年例、急性増悪例、ラミブジン投与中のウイルスの低下が良好な症例では著効も期待できることが明らかになってきた。今後、エンテカビルや PEG-IFN の使用も含め、sequential 治療の位置づけについて更なる検討が必要である。

索引用語: 核酸アナログ, ラミブジン, エンテカビル, インターフェロン, sequential 治療

はじめに

B型慢性肝疾患に対して、本邦では3種類の核酸アナログとインターフェロン (IFN) が使用可能である¹⁾。核酸アナログのうちではラミブジン、アデフォビル、エンテカビルの順に薬剤耐性変異の出現頻度が高く、核酸アナログ未治療の患者にはエンテカビルが第一選択薬として用いられている。またポリメラーゼ領域のいわゆる YMDDモチーフに変異を有するラミブジン耐性の症例に対しては、ラミブジンとアデフォビルの併用療法が推奨されている。

核酸アナログはB型肝炎ウイルス (HBV) 増殖過程の逆転写を阻害し、またチェーンターミネーターとしてDNA鎖伸長を停止させることにより、直接的な抗ウイルス作用を発揮する。経口薬であるためコンプライアンスが良く、自覚的な

副作用もほとんど認めず、短期的には医療経済的にも優れる。ところが、中止後には高率に再燃がおきするため投与は長期に及び、長期投与による耐性が問題となる^{2)~4)}。一方、IFNは抗ウイルス作用以外に免疫調整作用を併せ持ち、効果が得られた場合は投与終了後も持続することが多いが、著効が得られる症例は主に若年者で20~30%に限られる⁵⁾。

機序の異なる核酸アナログとIFNを併用することは、お互いの短所を補い相乗効果が得られる期待もあり、多くの臨床試験が行われてきた。本項では、そのうち特に sequential 治療について、これまでの国内外の報告を概説する。またわれわれの成績も紹介し、sequential 治療の意義について考えてみたい。

1) 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学 2) 兵庫医科大学内科 (肝・胆・膵科)

Sequential therapy with a nucleos(t)ide analogue and interferon in patients with chronic hepatitis B: efficacy and limitations

Masaru ENOMOTO, Akihiro TAMORI¹⁾, Shuhei NISHIGUCHI²⁾ and Norifumi KAWADA¹⁾

1) Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine, 2) Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Corresponding author: 榎本 大 (enmoto-m@med.osaka-cu.ac.jp)

Table 1. 核酸アナログと IFN の同時併用の報告

報告者 (報告年)	HBeAg	n (genotype)	年齢	男性 (%)	プロトコール	BR (%)	VR (%)	結論/備考
Mutimer ⁶⁾ (1998)	+	20 (N.D.)	39±11*	95	LAM+IFN 12～16週	0	5	
Barbaro ⁷⁾ (2001)	+	76 (N.D.)	42 (33～50)†	84	LAM+IFN 24週	37	33	LAM 単独より VR 良好
Tatulli ⁸⁾ (2001)	-	29 (N.D.)	44 (27～64)†	90	LAM+IFN 52週	14	14	LAM 耐性は少ない
Marcellin ⁹⁾ (2004)	-	179 (N.D.)	41±11*	82	LAM+PEG 48週	60	44	PEG 単独と変わらない
Janssen ¹⁰⁾ (2005)	+	130 (A43/B11/ C18/D52)	34±12*	75	LAM+PEG 48週	35	32	PEG 単独と変わらない
Lau ¹¹⁾ (2005)	+	271 (A18/B82/ C156/D11)	32±10*	77	LAM+PEG 48週	39	28	PEG 単独と変わらない

BR: biochemical response, VR: virologic response, LAM: ラミブジン, IFN: インターフェロン, PEG: ペグインターフェロン, N.D.: 記載なし.

*平均値±標準偏差, †中央値 (最小値～最大値).

I 核酸アナログと IFN の同時併用の成績

まず B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログと IFN の同時併用の報告を表に示す (Table 1). ただし試験によって効果判定の方法が異なり, 対象の年齢, 性別, genotype などによっても治療反応性は異なるため, これらの成績の単純な比較は困難である.

Mutimer らの報告は最初のものと思われるが, ここでは安全性を検証する目的もあり併用期間が 12～16 週と短期であったことから, 著効はほとんど見られなかった⁶⁾. Barbaro らはランダム化比較試験によって, 24 週併用群はラミブジン 52 週単独群よりウイルス学的効果が良好であることを示した⁷⁾. ところが本邦では核酸アナログを短期に使用することはほとんどないので, この結論には奇異な印象を受ける. 加えて IFN 単独との比較がないので, IFN にラミブジンを併用することの意義は不明であった. また, Tatulli らの報告⁸⁾のように併用療法による著効率は低いものの, ラミブジン単独と比較して耐性変異の出現は低率であることを示したものがいくつかある.

その後, ペグインターフェロン (PEG-IFN) のランダム化大規模試験によって, IFN にラミブ

ジンを併用する意義は乏しいことが示された. すなわち Marcellin ら⁹⁾の報告は HBe 抗原陰性例が, Janssen ら¹⁰⁾や Lau ら¹¹⁾の報告は HBe 抗原陽性例が対象であるが, いずれの試験においても 48 週併用群は PEG-IFN 48 週単独群と比較して治療中のウイルスの低下が良好であるものの, 最終的な治療効果に差を認めなかった. Marcellin ら⁹⁾や Lau ら¹¹⁾の報告ではラミブジン 48 週単独群も設定されているが, PEG-IFN 投与はラミブジン併用の有無にかかわらず, ラミブジン短期投与より終了後の治療効果の持続が良好であった. これらはいずれも大規模である上, 世界中で行われた試験であるため, あらゆる genotype を対象としており信頼のおける結果といえる. また, Janssen らの報告では, genotype A または B は genotype C または D に比較して IFN に対する反応性が良好であることも明確に示された¹⁰⁾.

II 核酸アナログ/IFN sequential 治療:

海外の成績

2001 年, フランスの Serfaty らは, ラミブジン/IFN sequential 治療のプロトコールを考案し報告した¹²⁾ (Table 2). 彼らはラミブジンを 20 週投与した後, 4 週間 IFN を併用して中止し, その後 IFN を 24 週単独投与した. これにはラミブ

Table 2. 核酸アナログ/IFN sequential 治療の報告 (海外の成績)

報告者 (報告年)	HBeAg	n (genotype)	年齢 (中央値)	男性 (%)	プロトコール	BR (%)	VR (%)	結論/備考
Serfaty ¹²⁾ (2001)	+/-	14 (A6/C1/ D4/G3)	40 (30~57)	100	LAM 20 週→ LAM+IFN 4 週 → IFN 24 週	57	57	
Manesis ¹⁵⁾ (2006)	-	36 (D?)	55 (46~66)	69	LAM 6 カ月→ LAM+IFN 6 カ月 → IFN 6 カ月	39	22	IFN 単独と変わらない
Shi ¹⁶⁾ (2006)	-	64 (B/C?)	35 (21~56)	60	LAM 20 週→ LAM+IFN 4 週 → IFN 24 週	53	14	LAM 単独より BR 良好 LAM 耐性は少ない
Vassiliadis ¹⁷⁾ (2007)	-	18 (D?)	42 (19~63)	83	LAM 3 カ月→ LAM+PEG 3 カ月 → PEG 9 カ月	72	17	LAM 単独より BR 良好 LAM 耐性は少ない
Moucari ¹⁸⁾ (2010)	-	20 (A5/B3/C1/ D9/E2)	44 (41~52)	85	ADV 20 週→ ADV+PEG 4 週 → PEG 44 週	50	50	

BR ; biochemical response, VR ; virologic response, LAM ; ラミブジン, ADV ; アデフォビル, IFN ; インターフェロン, PEG ; ペグインターフェロン.

ジンにより HBV DNA 量を低下させることにより IFN の効果を増強させる目的と, IFN により ラミブジン中止後の再燃を防ぐ狙いがあると思われる. また基礎研究においても HBV 高ウイルス血症は T 細胞の反応を低下させることや¹³⁾, ラミブジンによるウイルス量の低下によって T 細胞の反応が回復することが示されている¹⁴⁾.

Serfaty らの対象は B 型慢性肝疾患 14 例 (全例男性, 年齢中央値 40 歳, HBe 抗原陽性 11 例/陰性 3 例, genotype A 6 例/C 1 例/D 4 例/G 3 例, 肝硬変 5 例, 全例 IFN 投与歴あり) である. 結果として治療終了 24 週の時点で, 14 例中 8 例 (57%) に ALT 正常化, 14 例中 8 例 (57%) に HBV DNA 陰性化 (DNA プローブ法), 11 例中 5 例 (45%) に HBe 抗原のセロコンバージョン, 14 例中 3 例 (21%) に HBs 抗原のセロコンバージョンを認め, 大きなインパクトを与えた. しかし, 症例数が少ないこと, シングルアームの試験であること, IFN 反応性の良い genotype A の症例が半数近くを占めることが問題として残された.

その後, プロトコールが若干異なるものも含め, 多くの施設で追試が行われた (Table 2). ギリシャの Manesis ら¹⁵⁾の対象は HBe 抗原陰性例で, genotype D が多くを占めると思われ, 比較

的高齢の難治の集団である. 結果は芳しいものでなく, 年齢, 性別をマッチさせた IFN 投与コントロール群に対して成績の向上は見られていない. 中国の Shi ら¹⁶⁾の報告もギリシャの Vassiliadis ら¹⁷⁾の報告も HBe 抗原陰性例が対象で, 前者は genotype B または C が, 後者は genotype D が多くを占めると思われる. いずれの報告もラミブジン単独投与と比較して最終観察時点での ALT 正常化率が高いと結論しているが, この結果は IFN 単独でも得られた可能性がある. またラミブジン単独投与より耐性変異の出現率が低いと述べているが, ラミブジン投与期間が異なることを考えると当然の結果ともいえる.

最近, Moucari らによってアデフォビルを用いた IFN sequential 治療の成績も報告された¹⁸⁾. 対象は HBe 抗原陰性例であるが成績は比較的良好で, これはアデフォビルを用いたこと, または PEG-IFN を比較的長期に用いたことによるものかも知れない. ただし症例数が少ないこと, 比較試験でないこと, IFN 反応性が良好な genotype A または B の割合が高いこともあり, 更なる検討が必要である.

III 核酸アナログ/IFN sequential 治療 :

本邦での成績とその位置づけ

Serfaty らの報告¹²⁾以来, 本邦でも多くの施設

Table 3. 核酸アナログ/IFN sequential 治療の報告 (国内の成績)

報告者 (報告年)	HBeAg	n (genotype)	年齢 (平均)	男性 (%)	プロトコール	BR (%)	VR (%)	結論/備考
Minami ²¹⁾ (2007)	+/-	37 (C?)	N.D.	N.D.	LAM 20 週→ LAM+IFN 4 週 → IFN 20 週	46	35	IFN 単独と変わらない
Okuse ²³⁾ (2010)	+/-	12 (C)	32±8	83	LAM 20 週→ LAM+IFN 4 週 → IFN 20 週	92	58	急性増悪例では効果良好
Enomoto ²⁴⁾ (2007)	+	24 (C)	37±11	88	LAM 16 ~ 32 週→ LAM+IFN 4 週 → IFN 20 週	46	29	

BR ; biochemical response, VR ; virologic response, LAM ; ラミブジン, IFN ; インターフェロン, N.D. ; 記載なし.

で sequential 治療が試みられているが, 一般的にその効果は限定的である (Table 3). これは本邦の B 型慢性肝炎のほとんどが母子感染例であることや, genotype C が約 85% を占める¹⁹⁾²⁰⁾ など, IFN 抵抗性の要因を持った患者が多いためと思われる.

Minami らは多施設の成績をまとめて報告している²¹⁾. それによると sequential 治療による著効率は, ヒストリカルコントロールにおける IFN 単独療法による著効率より高かったが, 有意差は認めていない. ただし, 著効例のほとんどはラミブジン投与中に HBe 抗原が陰性化した症例であることを示し, 著効が期待できる患者の特徴を明らかにした. この成績は後で述べるわれわれの成績とも合致する.

Minami らの多施設研究の結果を踏まえ, 平成 22 年の厚生労働省研究班によるウイルス性肝炎の治療ガイドライン²²⁾では, 「IFN・sequential 治療とは, 核酸アナログ治療で e 抗原が陰性化した (または陰性症例) 症例で drug free にするため, IFN と核酸アナログを 1 ヶ月併用しトータル IFN 6 ヶ月使用し治療を中断する治療」と定義している. また, この治療ガイドラインでは sequential 治療を 35 歳未満の HBe 抗原陰性, 高ウイルス ($\geq 7 \log$ copies/mL) 症例に対する第一選択として, また 35 歳以上の HBe 抗原陽性, 高ウイルス症例に対するエンテカビルに次ぐ第二選択として位置づけている. 前者は症例数の少ないグループでありエビデンスは十分でないが, IFN

単独投与では効果の乏しい集団である. 後者はエンテカビル投与が長期に及んだ場合に耐性変異の出現が最も危惧される集団であり, sequential 治療により drug free に持ち込めればメリットは大きいと考えられる.

Okuse らは少数例の検討ではあるが, 急性増悪例において sequential 治療の効果が良好であることを報告している²³⁾. 対象の平均年齢は 32 歳であるが, このように 35 歳未満の比較的若い集団であっても急性増悪の状態では IFN を導入することにリスクをとめない, sequential 治療は有効な手段であると考えられる. また, この報告においてもラミブジン投与中に HBe 抗原陰性化が得られた患者では最終治療効果も良好であった.

IV 核酸アナログ/IFN sequential 治療 : われわれの成績

われわれも 2002 年以來, Serfaty らのグループに準じたプロトコールでラミブジン/IFN sequential 治療を行い, 2007 年にその成績を報告した²⁴⁾. 対象は HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎 24 例 (全例 genotype C) である. ラミブジンを約 6 カ月投与した後, 1 カ月 IFN を併用して中止し, その後 IFN を 5 カ月間単独投与したところ, 治療終了 6 カ月に HBe 抗原陰性化かつ HBV DNA $< 4.0 \log$ copies/mL への低下を示したのは, 7 例 (29%) であった.

2006 年 9 月にエンテカビルが承認されてからは, エンテカビルを約 12 カ月投与した後, 1 カ

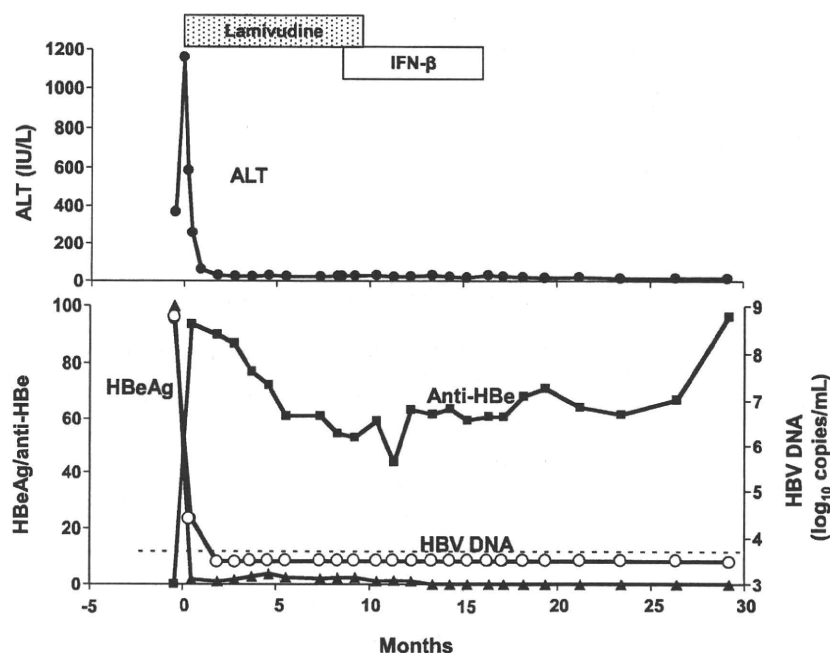


Figure 1. 症例1 (26歳男性, HBe抗原陽性, genotype C, プレコア野生型, コアプロモーター変異型, 肝組織A3F3) の臨床経過. 急性増悪の時期にラミブジン/IFN sequential 治療を導入したところ, HBe抗原セロコンバージョンが得られ, 現在に至るまで経過良好である.

月IFNを併用して中止し, その後IFNを5カ月単独投与するプロトコールに変更した²⁵⁾. エンテカビルの投与期間をラミブジンより長期に設定した理由は, (1) ラミブジンは6カ月以上単独投与すると耐性変異の出現が危惧されたが, エンテカビルは少なくとも2年以内は耐性が生じないことが当初からわかっていたからと, (2) ラミブジン/IFN sequential 治療ではラミブジン投与中のHBe抗原, HBV DNAの低下が良好な症例, すなわちIFN開始時のウイルス量が低値の症例ほど最終的な治療効果が良かったからである.

現在までsequential治療を行ったHBe抗原陽性B型慢性肝炎40例(男性37例, 38 ± 10 歳, genotype C 35例, ラミブジン使用28例/エンテカビル使用12例)について解析を行った. 効果判定については, ALT正常化かつHBe抗原陰性化かつHBV DNA $< 4.0 \log$ copies/mLを著効とした. 核酸アナログ終了時, ラミブジン群で28例中13例(46%), エンテカビル群で12例中10例

(83%)にHBV DNA陰性化($< 2.6 \log$ copies/mL)が得られた($p=0.041$). 核酸アナログ投与中に耐性ウイルスの出現は認めず, 核酸アナログ中止後の急性増悪が37例中5例(14%)に見られたが, 黄疸や肝不全をきたしたものはなかった. 治療終了6カ月の著効はラミブジン群28例中9例(32%), エンテカビル群9例中2例(22%)であり, 最終的な治療効果について差を認めていない. そこでラミブジン群とエンテカビル群をまとめて解析すると, 著効持続11例は 31 ± 8 歳と有意に若く($p=0.0075$), 核酸アナログ投与中のHBe抗原陰性化率が11例中7例(64%)と有意に高く($p=0.028$), IFN開始時のHBV DNAが $3.0 \pm 0.5 \log$ copies/mLと有意に低く($p=0.015$), 治療終了3~12カ月後のHBコア関連抗原の低下が $-1.7 \log$ U/mLと有意に良好であった($p=0.0006$).

症例を2例呈示する. 症例1 (Figure 1) は26歳男性, HBe抗原陽性, genotype C, プレコア

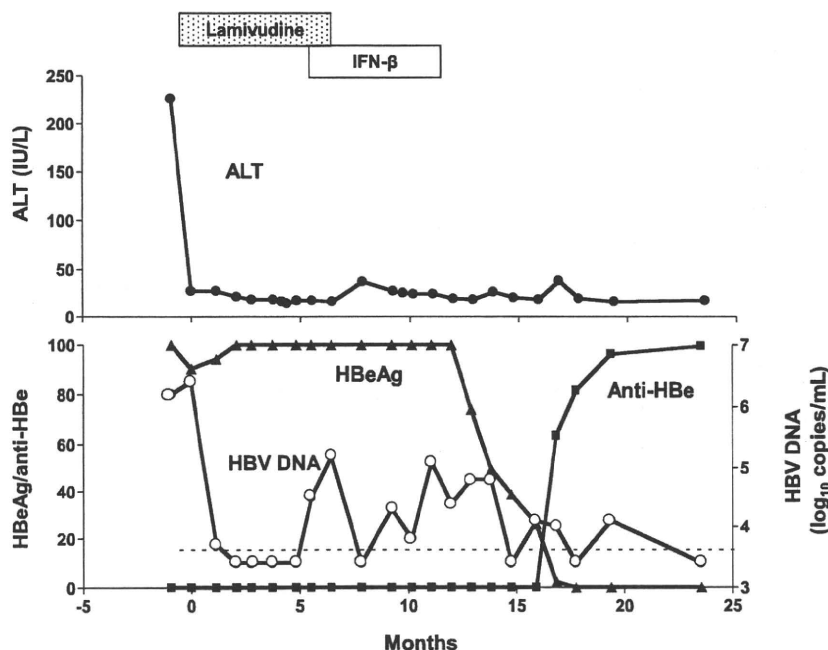


Figure 2. 症例2 (30歳男性, HBe抗原陽性, genotype C, プレコア野生型, コアプロモーター混合型)の臨床経過. ラミブジン/IFN sequential治療後にHBe抗原セロコンバージョンが得られ, 現在まで drug free を維持している.

野生型, コアプロモーター変異型, 肝組織は A3F3 であった. ALT が 1158IU/L と著明に上昇した急性増悪の時期にラミブジンを導入したところ, ALT は速やかに低下し重症化せず, HBe 抗原のセロコンバージョンも得られた. その効果は IFN に切り替え治療中止後も持続し, drug free に持ち込めた. 症例2 (Figure 2) は 30 歳男性, HBe 抗原陽性, genotype C, プレコア野生型, コアプロモーター混合型であった. ラミブジン開始後, ALT と HBV DNA が順調に低下したが, 治療中に HBe 抗原の低下は見られなかった. ところが治療後にセロコンバージョンが得られ, 現在まで drug free を維持している.

結論として, (1) sequential 治療により 30% に著効持続が得られた. エンテカビル群では投与中の HBV DNA 陰性化率が有意に高かったが, 今のところラミブジン群に対して長期成績の向上を認めていない, (2) 若年で核酸アナログによるウイルス学的効果が得られた症例では, sequential 治療により長期の寛解も期待できる, (3) 核

酸アナログによるウイルス学的効果が不良の症例でも, 比較的 safely に核酸アナログを中止することができた.

おわりに

核酸アナログ/IFN sequential 治療には, 大きく 2 通りの目的が考えられる. まず, (1) 核酸アナログの中止を目的とするものが挙げられる. 核酸アナログで HBe 抗原が陰性化した (または陰性) 症例では, 治療ガイドライン²²⁾ に準拠して sequential 治療を考慮する. ところが核酸アナログ導入例は, 35 歳以上の IFN 反応性の不良例や肝線維化進行例が多く, 実際には HBV DNA の持続的陰性化を目指し核酸アナログを継続することが多い. 一方, 症例2のように核酸アナログで HBe 抗原陰性化が得られなくても IFN により著効が得られるものも存在し, 若年で核酸アナログを導入した症例では HBe 抗原の有無にかかわらず sequential 治療を考慮して良いと考える. 次に, (2) IFN の効果増強を目的とするものが挙げられる. 35 歳未満で過去の IFN 単独療法に反

応しなかった症例や、35歳以上でもIFN投与歴のない症例にはsequential治療を考慮して良いと考える。これ以外に、(3)35歳未満の若年であるがIFN導入が困難な場合も、sequential治療の適応となり得る。すなわち症例1のような急性増悪例はsequential治療の良い適応と考える。また、肝線維化進行例でIFN導入が困難な場合でも、核酸アナログ投与中に血小板数などの改善が得られればsequential治療を考慮して良いと考える。

本邦におけるB型慢性肝炎に対するIFNの保険適用は、HBe抗原陽性例に対して24週投与に限られている。現在、PEG-IFNの治療が進行中であるが、近い将来、諸外国と同様にPEG-IFN 48週投与が承認されれば治療成績の向上が期待される。今後、エンテカビルとPEG-IFN 48週投与の組み合わせによるsequential治療の有効性についても検討が必要である。

謝辞：稿を終えるにあたり、神戸朝日病院の金守良先生をはじめ共同研究施設の先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 溝上雅史, 田中榮司, 茶山一彰, 他: 日本肝臓学会コンセンサス神戸2009: B型肝炎の診断と治療. 肝臓 51; 243-260: 2010
- 2) Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 50; 661-662: 2009
- 3) European Association For The Study Of The Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 50; 227-242: 2009
- 4) Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int 2; 263-283: 2008
- 5) Suzuki F, Arase Y, Akuta N, et al: Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 39; 969-974: 2004
- 6) Mutimer D, Naoumov N, Honkoop P, et al: Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. J Hepatol 28; 923-929: 1998
- 7) Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, et al: Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. J Hepatol 35; 406-411: 2001
- 8) Tatulli I, Francavilla R, Rizzo GL, et al: Lamivudine and alpha-interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. J Hepatol 35; 805-810: 2001
- 9) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 351; 1206-1217: 2004
- 10) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al: Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 365; 123-129: 2005
- 11) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al: Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 352; 2682-2695: 2005
- 12) Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, et al: Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study. Hepatology 34; 573-577: 2001
- 13) Chisari FV, Ferrari C: Hepatitis B virus immunopathogenesis. Annu Rev Immunol 13; 29-60: 1995
- 14) Boni C, Bertolotti A, Penna A, et al: Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. J Clin Invest 102; 968-975: 1998
- 15) Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ: A partially overlapping treatment course with lamivudine and interferon in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 23; 99-106: 2006
- 16) Shi M, Wang RS, Zhang H, et al: Sequential treatment with lamivudine and interferon-alpha monotherapies in hepatitis B e antigen-negative Chinese patients and its suppression of lamivudine-resistant mutations. J Antimicrob Chemother 58; 1031-1035: 2006
- 17) Vassiliadis T, Tziomalos K, Patsiaoura K, et al: Lamivudine/pegylated interferon alfa-2b sequential combination therapy compared with lamivudine monotherapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 22; 1582-1588: 2007
- 18) Moucari R, Boyer N, Ripault MP, et al: Sequential

- therapy with adefovir dipivoxil and pegylated Interferon Alfa-2a for HBeAg-negative patients. *J Viral Hepat* 2010[Epub ahead of print]
- 19) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al: Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34; 590-594: 2001
 - 20) Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S: Hepatitis B virus genotypes and response to antiviral therapy. *Clin Lab* 52; 43-47: 2006
 - 21) Minami M, Okanoue T: Management of HBV infection in Japan. *Hepatol Res* 37; S79-S82: 2007
 - 22) 熊田博光: 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. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成21年度総括研究報告書, 1-15: 2010
 - 23) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, et al: Effect of nucleoside analog-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 40; 461-469: 2010
 - 24) Enomoto M, Tamori A, Kohmoto MT, et al: Lamivudine and IFN-beta sequential therapy in HBe antigen-positive patients with chronic hepatitis B virus genotype C infection. *J Interferon Cytokine Res* 27; 201-207: 2007
 - 25) Enomoto M, Tamori A, Kobayashi S, et al: Sequential therapy with nucleoside analogues and interferon for Japanese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gut* 59(suppl III); A43: 2010

(論文受領, 平成22年11月5日)
受理, 平成22年11月12日)

IL-1 β とその内在性アンタゴニストIL-1Raの バランスから考えるI型インターフェロンの作用の違い

The difference between Type I Interferons in the balance of IL-1beta and IL-1Ra

東レ株式会社
医薬研究所
木綿しのぶ・鈴木知比古

Key words
Interferon,
depression IL-1 beta,
IL-1 receptor antagonist

要約

C型慢性肝炎のインターフェロン (IFN) 治療では、抑うつ等の精神神経症状が治療中断に至る副作用として問題となることがある。IFN投与による精神神経症状の発現頻度はIFN- α とIFN- β で異なることが臨床的報告により示唆されているものの、その違いを説明する詳細なメカニズムは明らかにされていない。炎症性サイトカインが精神神経症状の発現に関与することが報告されていることから、我々はIL-1 β に着目し、その内在性アンタゴニストであるIL-1レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra) との発現バランス (IL-1 β /IL-1Raバランス) に対するIFN- α およびIFN- β の影響を比較検討した。その結果、IFN- β は末梢血細胞と中枢由来細胞株のいずれにおいてもIL-1 β /IL-1RaのバランスをIL-1Ra側 (抗炎症) にシフトさせ、その程度はIFN- α よりも強いことが示された。I型IFNsの精神神経症状発現頻度の違いを考察可能な一つのメカニズムであると考えられた。

はじめに

C型慢性肝炎のIFN治療では、抑うつや不眠等の精神神経症状が治療中断に至る副作用として問題となることがあるが、その発現頻度はIFN- α とIFN- β で異なることが臨床報告により示唆されている¹⁾。精神神経症状とサイトカインとの関連についてはこれまでに多くの報告があり^{2), 3), 4), 5)}、最近では、C型慢性肝炎患者 (IFN未治療) のうつ症状が血中IL-1 β およびTNF- α 濃度と相関することが報告された⁶⁾。また、ラットへのIFN- α 持続静注により、海馬歯状回 (DG) のIL-1 β たん白発現が増加し、海馬の神経新生を阻害することも報告されてい

略記号

IFN	: Interferon
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-1R	: Interleukin-1 receptor
IL-1Ra	: Interleukin-1 receptor antagonist
TNF- α	: tumor necrosis factor-alpha

る⁷⁾。近年、ストレスによる海馬の神経新生阻害がうつ等の発症に関与する可能性があることはよく報告されているところである⁸⁾。一方、I型IFNsによるIL-1レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra) の発現増加に関しても古くから報告があり、IFN- β による多発性硬化症治療における作用機序として、IL-1Raの増加を示唆する報告もある⁹⁾。IL-1Raは、IL-1レセプター (IL-1R) 結合においてIL-1 β と競合することによりIL-1 β 拮抗作用を示すIL-1 β の内在性アンタゴニストである。これまでに、IL-1 β とIL-1Raのバランスが崩れ、IL-1RaがIL-1 β に比して不足することが炎症性疾患を惹起する (増悪させる) という説が提唱されており、例えば、炎症性腸疾患患者の大腸生検からのex vivo実験や、ライム関節炎患者の関節液を用いた実験により、その症状とIL-1 β とIL-1Raのバランスが相関することが報告されている^{10), 11)}。そこで、IL-1 β の発現増加がひとつの要因であると考えられる精神神経症状の発現に、末梢および (または) 中枢におけるIL-1 β とIL-1Raのバランスが関与するという仮説をもとに、I型IFNsによるIL-1 β /IL-1Raバランスへの影響をヒ

Momen Shinobu, Tomohiko Suzuki : Toray Industries, Inc. Pharmaceutical Research Laboratory

〒248-8555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10-1

TEL:0467-32-2111 FAX:0467-32-2135