

図1 各種IFN製剤の薬物動態の違い

表1 ペガシス®単独療法の開始基準と減量、中止基準

検査項目	治療開始前の基準値	90 μg に減量	中止
好中球数	1,500/mm ³ 以上	750/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	90,000/mm ³ 未満	50,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 未満
ヘモグロビン値	10 g/dL 以上	—	8.5 g/dL 未満

PegIFN-α2b (ペグイントロン®) とレベトール®, PegIFN-α2a (ペガシス®) とコペガス®の2種類の併用療法がある。

1. ペグイントロン®とレベトール®併用療法

保険診療上の治療適応は、初回投与例では、HCV 1型高ウイルス群では48週間投与、HCV 2型高ウイルス群では24週間投与が標準投与期間で、前者は50~60%、後者では80~

90%の著効率を示す。

ペグイントロン®は、その体内動態から投与に際しては表2の投与推奨用量に基づき患者の体重別にその用量を設定する。体重毎に投与量を調節することで、体重による有効性や副作用発現の差が出にくいというメリットが期待される。ペグイントロン®とレベトール®ともに、表3に示すような血球数にしたがって減量、中止を行う。投与前の採血は、投与前と投与開始8週間は毎週、その後は4

表2 体重別ペグイントロン®投与量

体重 (kg)	初回投与時推奨用量			減量時推奨用量		
	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)	投与量 (μg)	使用バイアル	液量 (mL)
35~45	60	100 μg 用	0.3	30	50 μg 用	0.3
46~60	80		0.4	40		0.4
61~75	100		0.5	50		0.5
76~90	120	150 μg 用	0.4	60	100 μg 用	0.3
91~120	150		0.5	75		0.35

表3 PegIFN/RBV 併用療法中の減量・中止基準

<p>●ヘモグロビン濃度での減量，中止基準 (ペグイントロン®/レベトール®併用療法と ペガシス®/コペガス®併用療法に共通)</p> <p>(1) 心疾患またはその既往歴のない患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ヘモグロビン濃度</th> <th>リバビリン</th> <th>PegIFN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 g/dL 未満</td> <td>減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)</td> <td>用量変更なし</td> </tr> <tr> <td>8.5 g/dL 未満</td> <td>中止</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 心疾患またはその既往歴のある患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ヘモグロビン濃度</th> <th>リバビリン</th> <th>PegIFN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 g/dL 未満 投与中，投与前値に比べて 2 g/dL 以上の低下が4週間持続</td> <td>減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)</td> <td>用量変更なし</td> </tr> <tr> <td>8.5 g/dL 未満 減量後，4週間経過しても 12 g/dL 未満</td> <td>中止</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table>	ヘモグロビン濃度	リバビリン	PegIFN	10 g/dL 未満	減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)	用量変更なし	8.5 g/dL 未満	中止	中止	ヘモグロビン濃度	リバビリン	PegIFN	10 g/dL 未満 投与中，投与前値に比べて 2 g/dL 以上の低下が4週間持続	減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)	用量変更なし	8.5 g/dL 未満 減量後，4週間経過しても 12 g/dL 未満	中止	中止	<p>●白血球数，好中球数，血小板数での減量，中止基準 ペグイントロン®/レベトール®併用療法での減量，中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>数値</th> <th>リバビリン</th> <th>ペグイントロン®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>1,500/mm³ 未満</td> <td rowspan="3">用量変更なし</td> <td rowspan="3">半量に減量</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>750/mm³ 未満</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>80,000/mm³ 未満</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td>1,000/mm³ 未満</td> <td rowspan="3">中止</td> <td rowspan="3">中止</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>500/mm³ 未満</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>50,000/mm³ 未満</td> </tr> </tbody> </table> <p>ペガシス®/コペガス®併用療法での減量，中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>数値</th> <th>リバビリン</th> <th>ペガシス®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数</td> <td>750/mm³ 未満</td> <td>用量変更なし</td> <td>90 μg に減量</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>500/mm³ 未満</td> <td rowspan="2">中止</td> <td rowspan="2">中止</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>50,000/mm³ 未満</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	数値	リバビリン	ペグイントロン®	白血球数	1,500/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量	好中球数	750/mm ³ 未満	血小板数	80,000/mm ³ 未満	白血球数	1,000/mm ³ 未満	中止	中止	好中球数	500/mm ³ 未満	血小板数	50,000/mm ³ 未満	検査項目	数値	リバビリン	ペガシス®	好中球数	750/mm ³ 未満	用量変更なし	90 μg に減量	好中球数	500/mm ³ 未満	中止	中止	血小板数	50,000/mm ³ 未満
ヘモグロビン濃度	リバビリン	PegIFN																																																			
10 g/dL 未満	減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)	用量変更なし																																																			
8.5 g/dL 未満	中止	中止																																																			
ヘモグロビン濃度	リバビリン	PegIFN																																																			
10 g/dL 未満 投与中，投与前値に比べて 2 g/dL 以上の低下が4週間持続	減量 (600 mg/日→400 mg/日, 800 mg/日→600 mg/日, 1,000 mg/日→600 mg/日)	用量変更なし																																																			
8.5 g/dL 未満 減量後，4週間経過しても 12 g/dL 未満	中止	中止																																																			
検査項目	数値	リバビリン	ペグイントロン®																																																		
白血球数	1,500/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量																																																		
好中球数	750/mm ³ 未満																																																				
血小板数	80,000/mm ³ 未満																																																				
白血球数	1,000/mm ³ 未満	中止	中止																																																		
好中球数	500/mm ³ 未満																																																				
血小板数	50,000/mm ³ 未満																																																				
検査項目	数値	リバビリン	ペガシス®																																																		
好中球数	750/mm ³ 未満	用量変更なし	90 μg に減量																																																		
好中球数	500/mm ³ 未満	中止	中止																																																		
血小板数	50,000/mm ³ 未満																																																				

表4 PegIFN/RBV 併用療法の主な副作用

発現時期	よくみられる副作用	注意を必要とする副作用
初期症状 (1週間以内)	<ul style="list-style-type: none"> ・インフルエンザ様症状 (発熱, 悪寒, 全身倦怠感, 頭痛, 関節痛など) ・食欲不振 ・皮膚 (発疹, かゆみなど) 	
中期症状 (2~12週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・全身倦怠感 ・消化器症状 (腹痛, 吐き気, 便秘, 口内炎など) ・皮膚 (発疹, かゆみなど) 	<ul style="list-style-type: none"> ・精神神経症状 (不眠, 不安, 躁うつ病) ・間質性肺炎 (乾咳, 呼吸困難, 運動時息切れ, 微熱など) ・目の症状 (目の痛み, 網膜症) ・循環器症状 (不整脈, 心不全など) ・糖尿病悪化
後期症状 (3ヵ月以降)	<ul style="list-style-type: none"> ・全身倦怠感 ・脱毛 ・皮膚 (発疹, かゆみなど) 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺機能異常 (動悸, 汗をかきやすい, むくみなど) ・間質性肺炎 (乾咳, 呼吸困難, 運動時息切れ, 微熱など)
検査値異常 (治療期間中)		<ul style="list-style-type: none"> ・貧血 (ヘモグロビン減少) ・好中球減少 ・血小板減少

週間が義務づけられている。

2. ペガシス®とコペガス®併用療法

保険診療上の治療適応は、初回投与例ではHCV 1型高ウイルス群でのみ48週間投与が可能となっている。なお再投与例ではHCV 2型も投与可能である。ペガシス®とコペガス®併用療法でのペガシス®投与はペグイントロン®とは薬物動態が異なり、体重で投与量を調節することはなく、臨床検査値で、白血球数の投与前値 3,000/ μ L以上、好中球数の投与前値 1,500/ μ L以上、血小板数の投与前値 90,000/ μ L以上、ヘモグロビン量の投与前値 12 g/dL以上を確認できれば、原則180 μ gを週1回投与する。減量、中止基準は表3に示す血球数にしたがって行う。ペガシス®単独投与方法とは異なり、併用療法の場合には血小板数5万で両薬剤を中止する。ペガシス®の単独投与と同様、治療期間中は、必ず採血で血球数を確認した上で投与を行うことが義

務づけられている。

副作用

IFN固有の副作用として、 α IFNは脱毛(程度の差はあるも出現頻度はほぼ100%)とうつ病(1%), β IFNは蛋白尿(約30%)が知られている。IFNの副作用に関しては、一般的なものとしてインフルエンザ様症状(発熱, 食欲不振, 頭痛, 筋肉痛)はほぼ100%出現するも、解熱剤を併用することで治療開始1週間以内にはほぼ消失する。PegIFN製剤は従来型IFNと比して一般的にインフルエンザ様症状は軽微である。PegIFN/RBV併用療法中の副作用を表4にまとめた。

重篤な副作用としては、うつ症状(頻度1%), 間質性肺炎(0.2%), 甲状腺機能亢進症(1%), 脳血管障害などがある。

表5 C型慢性肝炎治療ガイドライン 2008
(厚生労働省治療標準化研究班：主任研究者・熊田博光)

C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron +Ribavirin : Rebetol (48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys +Ribavirin : Copegus (48週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron +Ribavirin : Rebetol (24週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)


C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対してインターフェロン (IFN) の再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防 (発癌予防) を目指した ALT 値の正常化、あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

1. 初回 IFN 無効例への再投与は IFN+Ribavirin 併用療法が、治療の基本である。
2. Ribavirin 併用療法の非適応例あるいは Ribavirin 併用療法で無反応例では、IFN の長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤 (Peg 製剤を除く) は、在宅自己注射が可能。
3. IFN 非適応例および IFN で ALT 値の改善が得られない症例は肝保護剤 (SNMC, UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
4. 進展予防 (発癌予防) を目指した治療の ALT 目標値は stage 1 (F1) では、持続的に基準値の1.5倍以下に control する。stage 2-3 (F2~F3) では、極力正常値 ALT \leq 30 IU/L に control する。
5. Ribavirin 併用療法を行う場合には治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、HCV ウイルスの遺伝子変異 (Core 領域70, 91の置換, ISDR 変異)などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

C型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

1. 1b, 高ウイルス症例への Peg-IFN+Ribavirin 併用療法 投与期間延長 (72週間投与) の基準：
投与開始12週後に HCV RNA 量が前値の1/100以下に低下するが HCV RNA が陽性 (Real time PCR) で、36週までに陰性化した例では、プラス24週 (トータル72週間) の投与期間延長が望ましい。
2. 1b, 高ウイルス症例への Peg-IFN+Ribavirin 併用療法で、投与開始24週後に HCV RNA が陽性 (Real time PCR) でも ALT 値正常化例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を目指す。
3. Peg-IFN+Ribavirin 非適応例・無反応例に対する IFN 単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間歇投与とし、最大8週間で HCV RNA が陰性化しない症例は通常量の半分量を長期投与する。



C型慢性肝炎治療ガイドライン 2008

C型慢性肝炎治療の基本的考え方および各

種治療薬剤の適応についてまとめた厚生労働省研究班（主任研究者・熊田博光）のC型慢性肝炎治療ガイドライン 2008を表5に提示する。

データマイニング (Data mining) を用いた治療効果予測

八橋 弘* 山内 勉** 河村 佳洋**

索引用語：C型慢性肝炎，IFN治療，データマイニング，SNP

1 データマイニングとは？

マイニング(mining)の意味を辞書で調べてみると「採掘」と記載されている。データマイニング(Data mining: Dm)とは、過去のデータを分析し、その中から有効な規則性を発見して重要な意思決定支援を促進する先進的情報解析システムで金融ビジネス流通分野において広く導入されている手法である。従来の統計解析手法は限られたサンプル数を用いて仮説を検証する方法で、網羅性、迅速性において難点があるも、Dmでは膨大なデータから網羅的に高速探索し精緻な解析が可能である。

Dmの歴史は、1980年代末からIBMアルデマン基礎研究所のDr.ラティシュ・アグルワルが開発した相関関係分析アルゴリズムに始まり、データマイニングという造語も最初に彼が唱えたといわれている。1990年代後半にデータマイニング・ソフトウェアが流通

し始めたころから、Dmは金融、流通業界に浸透しはじめ、本解析手法が未来予測に有用であることが広く知られるようになった。一方、医学領域では、その有用性、存在自体ともに、ほとんど知られておらずPub Medで検索しても医学領域でのDmの論文は解析理論にとどまり、具体的な成果を報告した論文はほとんどみられない。

Dmを理解する上で重要なポイントは、統計解析との違いを明確に理解することである。統計解析とDmの相違点を表1に示す。統計解析では限られたサンプルの中から仮説を検証する解析手法で解析前に前提となる仮説をあらかじめ設ける必要があるのに対しDmでは仮説を必要としない。Dmは膨大なデータから網羅的に高速探索し精緻に解析して仮説を発見するという仮説発見型の解析手法で、両者の根本的な概念は全く異なる。

例えばパンを買うお客さんは牛乳を買うかという仮説を立てて、それが正しいかどうか

Hiroshi YATSUHASHI *et al* : Prediction of IFN response by Data mining

*国立病院機構長崎医療センター治療研究部 [〒856-8562 大村市久原 2-1011-1]

**日本アイビーエム

表1 統計解析とデータマイニングの相違

統計解析：多変量解析	データマイニング
限られたサンプルから 仮説を検証する.	膨大なデータから網羅的に高速探索し、 精緻に解析して仮説を発見する.
仮説検証型	仮説発見型
近似的な定式化	厳密な定式化
特定の線形関数	任意の非線形関数
$y=f(x) = a + bX$	$y=f(x) = \sum_{i=1} w_i * \exp \{ (x - c) ** 2 / 2 \sigma ** 2 \}$

HCV1型(n=824):男性457(55%), 女性367
平均年齢 56.6歳(17~79) F0-2 : 428, F3-4 : 210(33%)

HCV2型(n=259):男性127(49%), 女性134
平均年齢 52.2歳(22~77) F0-2 : 122, F3-4 : 47(28%)

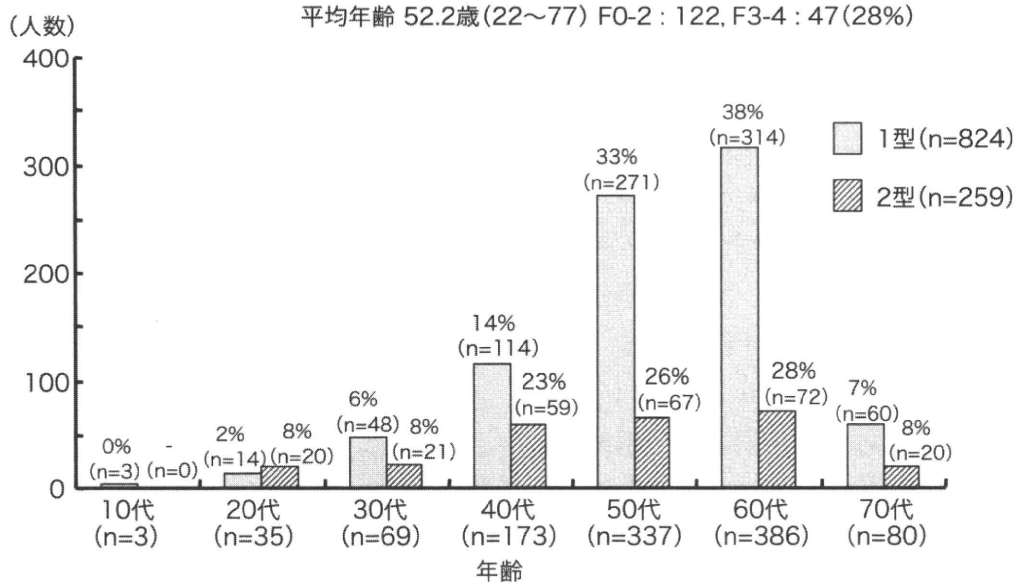


図1 PegIFN α 2b/RBV治療例の年齢分布 (HCV型別)
(2004年12月~2006年12月導入症例：n=1,083)

というのを検証するのが統計解析であるのに対し、Dmでは、スーパーマーケットで顧客の購買ルートを発見せよとコンピュータ解析を命じると、ワサビを買う方の85%は刺身を買う。ビールを買う方の55%はスルメを買う。パンを買う方の40%は牛乳を買う。

スルメを買う方の20%はビールを買う。このように、いわゆるすべての購入のデータからコンピュータが計算して購買パターンのルールを網羅的に発見していく。

またアメリカの某スーパーマーケットでの(金曜日に紙おむつを買う顧客はビールを買

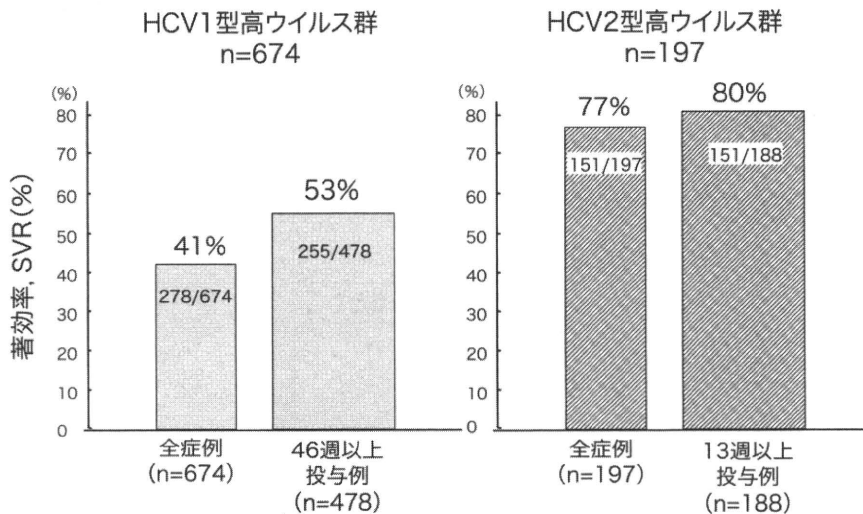


図2 HCV型別PegIFN α 2b/RBV治療成績, 著効(SVR)率

うという)というDmによって発見された購買パターン法則は有名な話として知られている。スーパーマーケットの陳列ではシャンプーとリンスは、ほぼ同じ場所に配置され、そのふたつを同時に買うという購買パターンは、一般的に理解しやすい話であるが、紙おむつを買う顧客の約10%はビールを買うという法則がDmによって発見された。1歳ぐらいの子どもがいる共働きの30歳代の若い夫婦は、金曜日の夕方、1週間分のまとめ買いをする。そして、この顧客層の特徴は、紙おむつを買ってビールを同時に購入することが多い、という分析結果である。そこで紙おむつとビールという質の異なるものを横に並べて配置すると売り上げが数倍アップしたというエピソードである。Dmは、実生活、金融、流通の領域では既に浸透し、何か新しい事実をみつけ出すという観点からは仮説を必要とせず網羅的で、情報過多の現在社会に合致した新たな情報解析手法である。

急対策研究事業)肝硬変に対する治療に関する研究班(主任研究者:八橋弘)では、肝硬変症例を含めてC型慢性肝炎に対するPegIFNとリバビリン(RBV)併用療法の治療成績に関してDmを用いて解析を行ってきたので、その解析結果について紹介する。

2004年12月から2006年12月までの期間、26の国立病院機構肝疾患専門医療施設内にてPegIFN α 2bとRBV併用療法が導入されたC型慢性肝炎症例(肝硬変例を含む)のうち1,083例(HCV 1型 824例, 2型 259例)が本解析対象例として登録された(図1)。

HCV1型高ウイルス(100 KIU/ml)群で標準的治療を行った674例でのSVR (Sustained Viral Response: 治療24週目血中HCV-RNA陰性)率は、全対象で41% (278/674)、46週以上治療例では53% (255/478)であった。一方、HCV2型高ウイルス(100 KIU/ml)群のSVR率は、全対象で77% (151/197)、46週以上治療例では80% (151/188)であった(図2)。

2

C型慢性肝炎に対するPegIFNとリバビリン併用療法の治療成績

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊

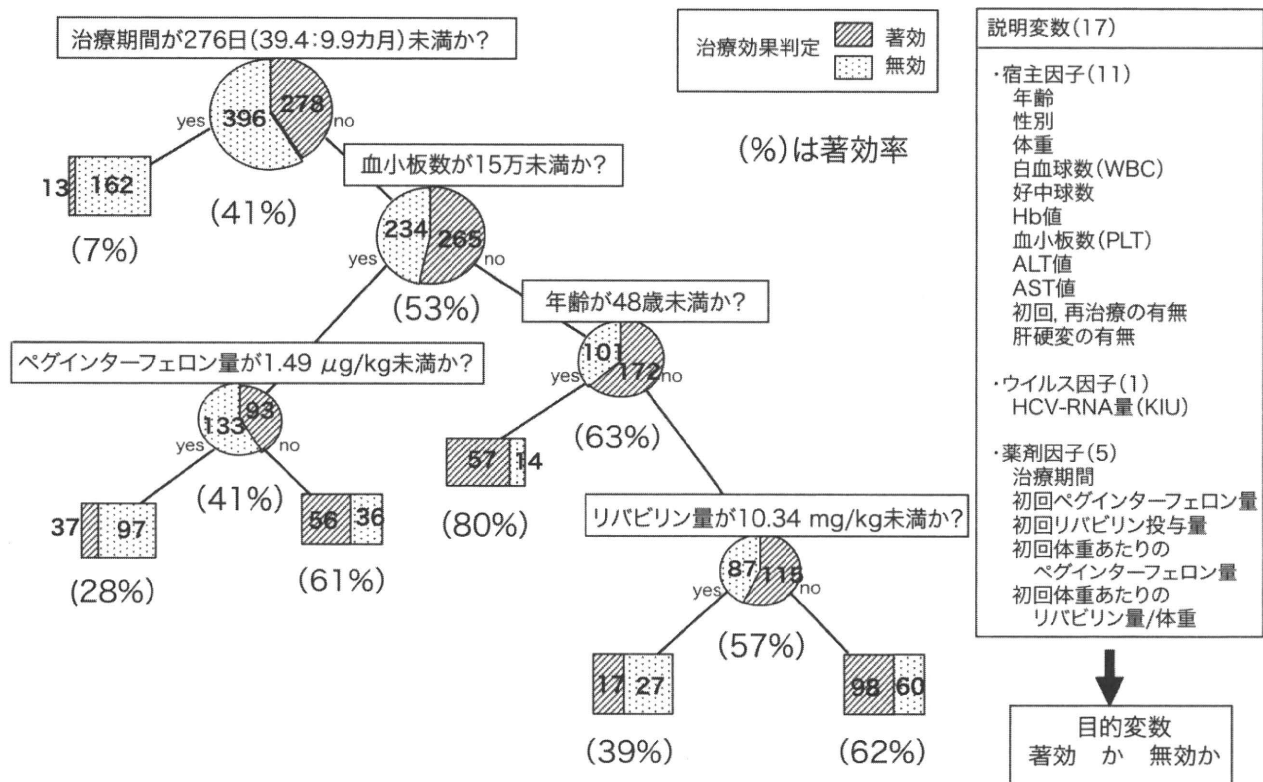


図3 HCV1b型高ウイルス例に対するPegIFN α 2b/RBV併用療法治療を行った674例での治療効果に関するデータマイニング解析(決定木法)

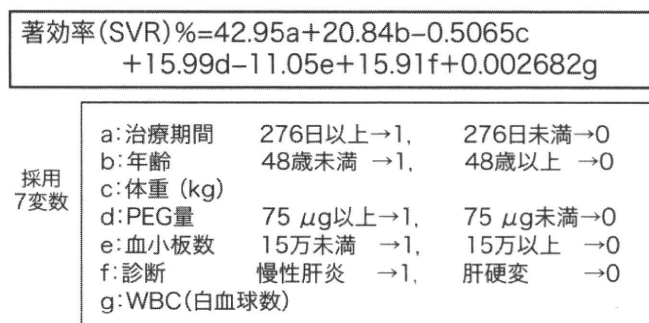


図4 HCV1型高ウイルス群, Peg-IFN α 2b/RBV治療を行った674例での著効(SVR)に関連する治療前因子の重回帰分析(stepwise regression)

3 データマイニング(決定木法)を用いたIFNの治療効果予測

HCV1型高ウイルス群674例を対象として17の説明変数(年齢, 性別, 体重, 白血球数(WBC), 好中球数, Hb値, 血小板数(PLT), ALT値, AST値, 初回再治療の有無, 肝硬変の有無, HCV-RNA量(KIU), 初回PegIFN

量, 初回RBV投与量, 初回体重あたりのPegIFN量, 初回体重あたりのRBV量/体重)を用いて目的変数をSVRとしてDm解析(決定木法)を行った(図3). 決定木法では, より重要な因子は上位に位置し, それぞれの条件をYes, Noとアルゴリズムのようにしてたどることで, 各集団におけるSVR率が求められる. 本解析結果からは, SVRは, 1)治療

著効率(SVR)%=42.95a+20.84b-0.5065c+15.99d-11.05e+15.91f+0.002682g			
a:治療期間	276日以上→1, 276日未満→0	337日	42.95 × 1 = 42.95
b:年齢	48歳未満 →1, 48歳以上 →0	36歳	20.84 × 1 = 20.84
c:体重(kg)		67.6 kg	-0.5065 × 67.6 = -34.23
d:ペグIFN量	75 μg以上→1, 75 μg未満→0	100 μg	15.99 × 1 = 15.99
e:血小板数	15万未満 →1, 15万以上 →0	19.4万	-11.05 × 0 = 0
f:診断	慢性肝炎 →1, 肝硬変 →0	慢性肝炎	15.91 × 1 = 15.91
g:白血球数		6,000	0.002682 × 6000 = 16.09
			予測SVR率 → 77.55%

図5 重回帰分析(stepwise regression)での予測SVR率の算出

期間276日か否か, 2)血小板数が15万未満か否か, 3)年齢が48歳か否かの他, 4)薬剤投与量等などによって規定され, それぞれの因子の組み合わせによりSVR率7%から80%の6つの集団に区分された. なお本Dm解析(決定木法)の精度は74.5% (502/674)であった.

4 データマイニング解析と変数選択法を用いた重回帰分析によるSVR率の予測式

HCV1型高ウイルス群674例でのデータをもとに多変量解析で有意となった因子とDm解析(決定木法)で選択された数字をもとにしてSVR率の算出を試みた. すなわちDm解析(決定木法)と変数選択法を癒合させた重回帰分析を組み合わせる下記のようなSVR率の予測式を作成した(図4).

(SVR) % = 42.95 a + 20.84 b - 0.5065 c + 15.99 d - 11.05 e + 15.91 f + 0.002682 g, (a : 治療期間276日以上→1, 276日未満→0, b : 年齢48歳未満→1, 48歳以上→0, c : 体重(kg) d : ペグIFN量75 μg以上→1, 75 μg

未満→0, e : 血小板数15万未満→1, 15万以上→0, f : 診断慢性肝炎→1, 肝硬変→0, g : 白血球数), なお本予測式の精度は71.2% (480/674)である.

具体例として36歳の女性を対象にして, 本回帰式に個々の数字を当てはめて予測SVR率を算出すると以下ようになる(図5). 治療期間が337日の場合, 276日より多いことから42.95ポイント加算する. 年齢が36歳と48歳より若いことから20.84ポイント加算する. 体重が67.6kgであることから体重に0.5065の係数をかけた34.23ポイントを減算する. 初回PegIFN投与量が100 μgであり, 75 μgより多いことから15.99ポイント加算する. 血小板数が19.4万と15万より多いことから11.05ポイントに係数のゼロをかけることでゼロポイントの減算に留まる. 慢性肝炎であることから, 15.91ポイント加算する. 白血球数が6,000であることから, この白血球数に0.002682の係数をかけた16.09を加算し合計すると, 予測SVR率は77.55%と計算された. 実際この症例は, 上記条件のもとに治

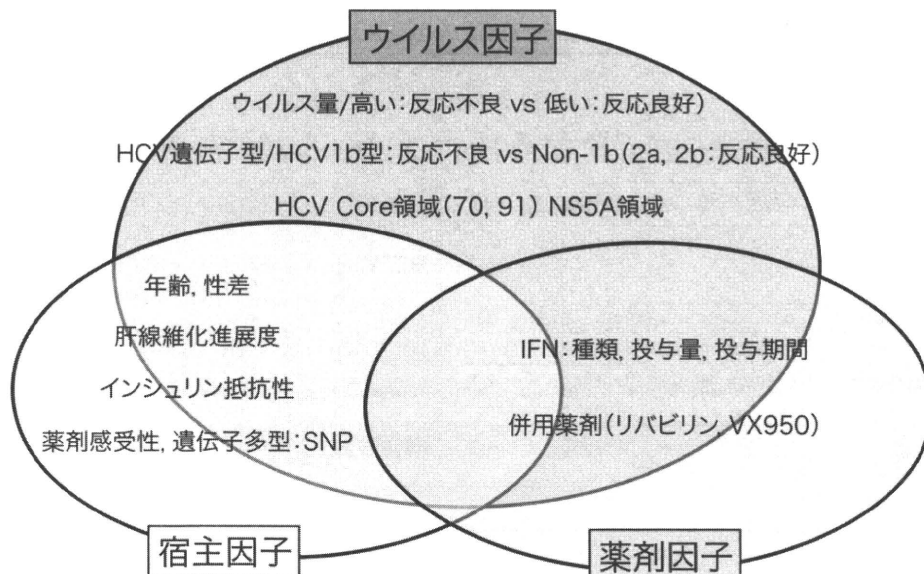


図6 C型肝炎のIFN治療効果に影響を及ぼす因子

療を行いSVRとなった。

5

データマイニングを用いたC型慢性肝炎IFN治療関連遺伝子に関する網羅的探索研究

ゲノム研究は、配列決定の段階からバイオインフォマティクスを駆使して配列と疾患感受性、薬剤感受性との関連を網羅的に探索する段階へ移行しつつあり、これらの遺伝子情報解析にはウェットとドライの協調と融合が必要であることが指摘されている。前者は多くの企業の参入により順調に開発が進行しつつあるも、後者に関しては扱う情報が多く、従来の統計解析手法では、組み合わせ爆発が発生する可能性が示唆され、実用時間内で処理可能なSNPの個数には限界があることが指摘されている。ポストゲノム時代の今、膨大な遺伝子地図情報と臨床データとの関連から有効な法則性を効率的に発見する強力な情報処理技術の開発が急務であるといわれている。一方、現時点でのSNP研究の多くは、単変量解析により、ひとつの遺伝子を吊り上げて機能解析を行うか、ハプロタイプの同

定、臨床データとの関連を、遺伝統計学を用いて解析するまでにとどまっておき、遺伝子ネットワークの探求までには至っていない。

一方、C型慢性肝炎のIFN治療効果に影響を及ぼす因子は、記述したようにウイルス因子(ウイルスの型と量)、薬剤因子(IFNの種類、投与量、投与期間、RBV併用の有無など)、宿主因子(患者の年齢、性、肝線維化の程度、薬剤感受性の遺伝的要因、個人の資質、遺伝多型: SNPなど)の3つの要素に分類される(図6)。C型肝炎IFN治療効果に関して、ウイルス因子は極めて重要な因子であることは明らかとなっているも宿主因子に関しては断片的な解析が行われているに過ぎない。今までにMxA¹⁾、IL10²⁻⁴⁾、IRF1⁵⁾、TNF⁶⁾、osteopontin⁷⁾のプロモーター領域のSNPやハプロタイプ、IFNAR1 (IFNレセプター)のマイクロサテライト配列⁸⁾がIFN治療効果に関係したと報告されているも、いずれも少数のSNPを統計学的手法で解析したものである。PegIFNとRBVの併用療法の導入により、高ウイルス症例でも治癒させることが可能となった現在、治療効果予測因子と

表2 IFN 著効(SVR)群・無効(Non-SVR)群間での統計解析結果

単点解析(単変量解析)			P値<0.05,	
G.S.		position	P値	OR (95% C.I.)
IRF2	111	intron	0.011	2.59 (1.24-5.42)
	115	intron	0.031	2.25 (1.07-4.75)
MxA	200	5'UTR	0.016	2.61 (1.18-5.74)
	304	5'flanking	0.044	2.22 (1.02-4.84)
	202	5'flanking	0.034	2.39 (1.08-5.28)
IFNAR1	369	intron	0.041	3.39 (1.00-11.5)
	355	intron	0.044	1.74 (1.01-2.99)
多点解析(各染色体におけるすべての解析SNP間の連鎖平衡解析 ブロック内で推定されるハプロタイプの頻度分布比較解析)				
IRF2	111/115	T/G vs others	0.021	1.93 (1.09-3.41)
		C/A vs others	0.031	2.03 (1.08-3.84)

してのウイルス因子の重要性は以前に比して低下し、相対的に個々の症例の薬物応答性の遺伝子の評価、宿主因子の重要性が高まりつつある。

われわれはIFN治療に関連する遺伝子マップからSNPを網羅的に探索し、Dmを用いてIFN治療関連遺伝子のネットワークの解明することを試みている。その結果、120症例という少数例で、269という限られたSNP数、ゲノム情報ではあるも、C型慢性肝炎IFN治療関連遺伝子に関するSNPの組み合わせによって具体的な治癒期待率が容易に算出可能であることを確認したので紹介する⁹⁾。

対象は、IFN治療を行ったC型慢性肝炎患者120例。ウイルス因子による治療効果の影響をできるだけ排除する目的で、この120症例は全例治療前HCV-RNA量が100 KIU/ml以下の低ウイルス症例を選択した。すなわち、ウイルス学的にはIFN治療効果が期待できるも、IFN単独治療でウイルス駆除に成功した著効(SVR) 65例と、無効例(Non-SVR)の55例が対象である。IFN治療に関連する16

遺伝子(IFN-AR1, IFN-AR2, JAK1, TYK2, JAB (CIS), STAT1, STAT2, ISGF3G (IRF9), IRF1, IRF2, TAP1, TAP2, LMP7, PKR, MxA, IL-10)の中から269箇所のSNPを同定し、インベータ法(大塚TRC研究所)およびダイレクトシーケンス法を用いて決定した。Dm解析は、IBM Intelligent Miner II Ver.8 (日本IBM)を用いた。

統計解析結果では、単点解析ではIRF2 (111,115), MxA (200, 304, 202), IFNAR1 (369, 355)が有意であった。多点解析として各染色体におけるすべての解析SNP間の連鎖不平衡係数(D', r²乗)の算出、連鎖不平衡解析ブロック内で推定されるハプロタイプの頻度分布比較解析では、IRF2 (111-T/115-G, 111-C/115-T)をもつハプロタイプTG, CAがnonSVRで有意であった(表2)。

SNPの組み合わせという観点で269個のSNPの組み合わせパターンを計算したところ、10の161乗の組み合わせパターンとなり、たかだか269個という限られたSNP数の組み合わせ解析でも、統計学的手法を用いて

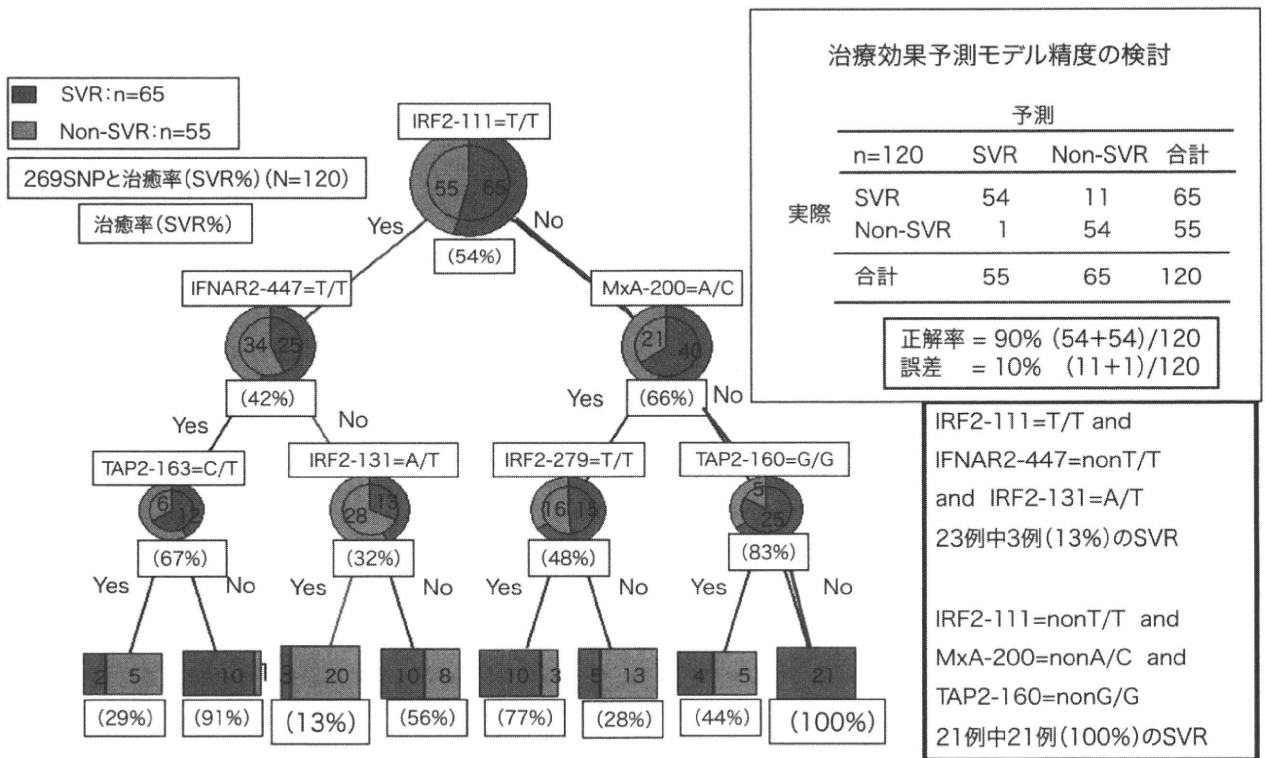


図7 IFN治療に関する遺伝子多型(SNP)の組み合わせによる治療効果予測：データマイニング解析

の情報処理は不可能であることが判明した。

次にDmによる決定木法解析を行うと、数分間で、図7のようなアルゴリズムを作成することが可能であった。具体的には、RF2 (111-nonT/T), MxA (200-nonA/C), TAP2 (160-nonG/G)の3条件を満たすと21例中21例(100%)がSVR, IRF2 (111-T/T) vIFNAR2 (447-nonT/T), IRF2 (131-A/T), IFNAR2 (392-nonG/G)の4条件を満たすと23例中3例(13%)しかSVRにならなかった。Dm解析によって、3つないし4つのSNPの組み合わせで、100%近く治療効果が期待できる集団と、10%前後しか治療が期待できない集団に判別することが可能であった。なお現在、われわれの研究班でのSNP解析研究はこの120例から681例に症例数を増やしてさらなる解析を行っている。

遺伝病とは異なり個々の遺伝子が形質に与

える影響が弱い一般的な疾患でのSNP解析では多点解析が必須である。今までのSNP解析に関する研究は、主に疾患原因遺伝子を探索する目的で、数千人から数万人規模の集団を対象に、遺伝統計学の手法を用いて、ひとつの遺伝子を吊り上げ同定したのち、その遺伝子の機能解析を行うというプロセスで研究が進められてきた。しかしながら薬剤感受性の遺伝的要因、遺伝子ネットワークを解明し、治療効果を予測するためには、ひとつのSNPの発見やハプロタイプをみつけるだけでは不十分であり、多点解析を行い、その情報のからみを解きほぐす、SNPパターンの組み合わせの解析が必要と思われる。Dmは、今後SNPの組み合わせ解析、特に薬剤感受性の解明や治療効果予測を目的とする場合の膨大な情報処理、精緻な解析方法として今後、その活躍が期待されている。

文 献

- 1) Hijikata M, Mishiro S, Miyamoto C et al : Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients: revisited by analyzing two SNP sites (123 and -88) in vivo and in vitro. *Intervirology* 44 : 379-382, 2001
- 2) Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM et al : Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology* 30 : 526-530, 1999
- 3) Yee LJ, Tang J, Gibson AW et al : Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 33 : 708-712, 2001
- 4) Morgan TR, Lambrecht RW, Bonkovsky HL et al : DNA polymorphisms and response to treatment in patients with chronic hepatitis C: Results from the HALT-C trial. *J Hepatol* 49 : 548-556, 2008
- 5) Saito H, Tada S, Wakabayashi K et al : The Detection of IRF-1 promoter polymorphisms and their possible contribution to T helper 1 response in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 22 : 693-670, 2002
- 6) Dai CY, Chuang WL, Chang WY et al : Tumor necrosis factor- alpha promoter polymorphism at position -308 predicts response to combination therapy in hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 193 : 98-101, 2006
- 7) Naito M, Matsui A, Inao M et al : SNPs in the promoter region of the osteopontin gene as a marker predicting the efficacy of interferon-based therapies in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 40 : 381-388, 2005
- 8) Matsuyama N, Mishiro S, Sugimoto M et al : The dinucleotide microsatellite polymorphism of the IFNAR1 gene promoter correlates with responsiveness of hepatitis C patients to interferon. *Hepatol Res* 25 : 221-225, 2003
- 9) 八橋 弘 : インターフェロンの治療効果予測 - SNPとデータマイニングを用いた解析. *肝臓* 46 : 599-603, 2005

*

*

*

トピックス

IV. 病原体別にみた院内感染と対策

6. 肝炎ウイルス

八橋 弘 矢野 公士 阿比留正剛 石橋 大海

要 旨

5種類ある肝炎ウイルスの中で、特に院内感染として問題となるのは、血液を介して感染するB型肝炎とC型肝炎である。B型肝炎の予防法としては、HBワクチンとHBIGがあり、それぞれの感染防御の仕組みを十分理解した上で対処する。医療従事者は事前にHBワクチンを投与し、HBs抗体が陽転化したか、個々の事例で把握する必要がある。一方、C型肝炎の予防法として確立しているものはないものの、仮に急性C型肝炎を発症した場合には、早期のインターフェロン治療で高率に慢性化を阻止できる。

〔日内会誌 97：2704～2709, 2008〕

Key words : B型肝炎, C型肝炎, 院内感染, HBワクチン

はじめに

肝炎ウイルスとしては、A型、B型、C型、D型、E型の5種類が現在までに同定されている。1995年にG型肝炎ウイルス、1997年にはわが国からTTV (transfusion transmitted virus) などが新たな肝炎ウイルス候補として報告されたが、ウイルスの増殖部位や、その病原性に関して不明な点があり、現在ではnon-hepatitis virusとして位置づけられている。

5種類の肝炎ウイルスの中でも、B型がDNA (deoxyribonucleic acid) ウイルスで、その他の肝炎ウイルスはRNA (ribonucleic acid) ウイルスである。A型とE型肝炎は感染経路が経口感染であり、急性肝炎を発症するも一過性に経過し慢性化することはない。一方、B型、C型、D

型肝炎は血液を介して感染することから、針刺し事故など院内感染の原因として医療従事者にとっては重要な感染症であり、その正確な知識と予防法について確実に習得する必要がある。本稿では、B型、C型、およびD型肝炎感染について概説するとともに、感染予防法について具体的に紹介する。

1. B型肝炎

1) B型肝炎とは

B型肝炎は、その感染様式により、一過性感染と持続感染 (HBV (hepatitis B virus) キャリア) の2つに分かれる。HBVキャリアとは、HBs抗原が6カ月間以上持続陽性例をいう。一過性感染例では急性肝炎として発症し、1～2%の例では劇症化して死亡する例がみられるが、残りの大多数の例では一過性感染として経過して治癒し終生免疫が成立する。これに反し、HBVキャリアは、長期的には慢性肝炎、肝硬変、肝

やつはし ひろし、 やの こうじ、 あびる
せいごう、 いしばし ひろみ：国立病院機構長崎医療
センター臨床研究センター

癌への進展の可能性を有する重大な感染となる。

HBVキャリアの感染経路は、垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染はいわゆる母子感染であり、HBe抗原陽性の母親からの出産時に感染が成立し、その約90%がキャリア化するとされている^{1,2)}。一方、免疫応答が不十分な乳幼児期のHBV感染例(水平感染)では、容易にHBVキャリア化する。HBVキャリア化の成立年齢に関する調査では、3歳以下では約80%、4歳から10歳までの感染では約30%がキャリア化すると報告されている³⁾。

成人水平感染例、いわゆる成人期のB型急性肝炎例でのキャリア化率は、従来、わが国では腎不全や免疫不全などの特殊な状況を除き稀であり1%以下と考えられてきた。しかし近年、HBV感染のグローバル化やHBV感染経路の多様化を反映して、2000年以後、本来わが国には存在しない欧米型のB型急性肝炎、すなわちHBV遺伝子型がAeタイプのB型急性発生事例が急増し問題となっている⁴⁾。国内で感染が成立したHBV遺伝子型AタイプのB型急性肝炎例も、欧米での成人水平感染例でのキャリア化率と同様、約10%が慢性化してキャリア化し、HBV遺伝子型Aタイプの臨床的特徴と考えられるようになった。

世界におけるHBVキャリアの頻度は、欧米では人口の0.1%前後にすぎないのに対し、アジア、アフリカ諸国では3~10%と高率である。わが国のHBVキャリア率は1.0~1.5%の範囲であり、その総数は約130万人程度と推定されている。

2) HBV感染リスクと感染予防対象者

HBV感染予防対象者とは、今までHBVに暴露されず、今後感染する可能性のある者である。具体的にはHBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陰性者が対象となる。したがって、HBV感染のいずれのマーカーが陽性の場合、対象から外してよい。

またB型肝炎ウイルスは、肝細胞で増殖し血液を循環することより、血液が感染源となる。輸血、医療事故による針汚染、性交渉による感染

で高頻度にB型肝炎感染が生じる。よって、これらの汚染源との接触の機会が多い者がHBV感染のハイリスクグループとなる。一般に、HBVキャリアを配偶者とする者、HBVキャリアと同居する者が、最もHBV感染のリスクの高いグループと考えられている。HBe抗原陽性のキャリアの配偶者は、結婚5年以内に90%以上に一過性感染が成立し、HBs抗体が陽性となると報告されている⁵⁾。

次に、医師、看護師、検査技師などの医療従事者が、第2のハイリスクグループである。HBe抗原陽性血液には、HBV-DNA量として5.0 log copies/ml以上の多くのウイルス量が含まれるために、感染力が強く、HBe抗原陽性血液が付着した注射針を介した汚染事故では、約22~31%の確率で感染が成立、肝炎が発症すると報告されている⁶⁾。一方、HBe抗原陰性HBVキャリアでは、通常HBV-DNA量として4.0 log copies/ml以下のウイルス量を示すものが大多数であり、HBe抗原陽性血液に比してウイルス量が少ないため、感染後に肝炎が発症する確率は1~6%、と一般的に低い⁶⁾。最近、B型慢性肝炎の自然経過に関して、HBe抗原陰性にもかかわらずHBV増殖が活発なHBe抗原陰性慢性肝炎(reactivation)という疾患の概念が確立した⁷⁾。このHBe抗原陰性慢性肝炎患者では、肝細胞傷害性の強いHBV遺伝子の変異(precore, core promoter領域)を伴っており、針刺し事故などで本変異ウイルスでの感染が成立した場合には、重症化、劇症化の確率が5~6倍高いことが確認されている⁸⁾。入院加療を必要とするHBe抗原陰性のB型慢性肝炎、肝硬変、肝癌患者の多くは、高頻度にprecore, core promoter領域の遺伝子変異をともなっている。また抗ウイルス薬を内服していない本疾患患者ではウイルス量が多いことから針刺し事故での感染リスクも高く、かつ重症化劇症化しやすいと考えられ、最大限の注意を要する。現在では、HBs抗原陽性患者の血液での針刺し事故後は、HBe抗原の有無に関係なく同様の対応をおこ

なう。

第3のハイリスクグループは、消防士、救命救急職員、警察官など、職業上、感染血液に暴露される可能性の高い職種および長期に集団生活をおこなう施設入所者などである。

3) HBV感染予防の実際

HBV感染予防は、受動免疫によるHB免疫グロブリン(HBIG)の投与と能動免疫によるHBワクチンの投与のふたつからなる。HBIG、HBワクチンの使い分けは、期待する予防効果出現までの時間による。HBVの感染の機会を受けた場合は速やかHBIGを投与し、HBVが肝臓に着床し増殖する前にHBIGに含まれるHBs抗体によってHBVを中和排除させる。HBIGは、HBV感染に暴露後72時間まで有効と記載されているも、24時間以内しかも可能な限り早期に投与した方が感染防御効果は高い。ただしHBIGは受動免疫法であるため、その効果は一過性であり、数カ月しか持続しない。一方、HBワクチンは、個体の免疫応答を刺激し、HBs抗体を産生させ能動免疫状態とし、HBウイルス感染を防御する方法である。HBワクチンにより得られたHBs抗体は、通常、3、4年間は陽性となる。仮にHBs抗体が陰性化してもワクチンによる能動免疫は、少なくとも10年から15年間、持続すると考えられている。

HBワクチンは成人においては、遺伝子組替えワクチン1バイアル0.5ml(10 μ g)を筋肉内または皮下へ接種する。10歳以下の小児には、新生児を含め半量の0.25mlを投与する。筋肉内接種の方が皮下接種に比してよりよいHBs抗体価が得られている。通常は、初回、1カ月後、6カ月後の3回投与をおこなう。2回のワクチン接種のみで接種者の約50~60%にHBs抗体の陽転化が認められるも、概してその抗体価は低く、3回目接種のbooster効果によりより高いHBs抗体価が得られる⁹⁾。HBs抗体価と感染防御能との関係は厳密には確認されていないが、リンパ球に対して十分な抗原刺激を与える観点からも、3回目のHB

ワクチン接種は省略できないものと考えられる。

HBワクチンの効果は、3回接種後の1カ月目、つまり初回接種より7カ月目のHBs抗体価で判定する。HBs抗体10mIU/ml以上を示した場合を陽性と判定する。現在、市販されている遺伝子組替えワクチンを3回投与した場合、接種者の91~96%においてHBs抗体の陽転化が認められる。性差、年齢などの背景因子によりHBワクチンの反応性を検討すると、HBs抗体陽転率、HBs抗体価とも、男性よりも女性、高齢者よりも若年者において良好である⁹⁾。

3回のHBワクチン投与後もHBs抗体が10mIU/ml未満の者では追加接種を試みる。3回接種後の抗体価が5mIU/ml以上の値を示した例では、HBワクチンにリンパ球が反応していると考えられ、4回目のHBワクチン接種で高力価の抗体価を得ることが多いも、それ以下の抗体価を示した場合には追加接種をおこなってもHBs抗体の陽転化は得られにくいことが多い。4回目のHBワクチンの追加接種をおこなった場合に、10mIU/ml以上のHBs抗体価獲得の確率は30%前後である。

4) HBワクチンの副作用

HBワクチンの臨床試験の際の副作用調査によると、接種部位の局所の反応の主なものとして、疼痛2.3%、掻痒感2.6%、全身反応として倦怠感5.1%、その他の副作用として、めまい、ふらつき0.1%、吐き気、嘔吐0.2%、腕がだるい0.2%、腕が上がらない0.1%と報告されている。いずれも一過性で重篤なものは報告されていない。一時期、HBワクチン投与と脱毛、HBワクチン投与と多発性硬化症との関係が議論されたが、現在では両者間の因果関係はともに否定されている。

5) HBワクチンの追加接種について

欧米では、HBワクチンを3回接種し抗体陽性を確認できた者では、HBs抗体が陰性化しても15年以上にわたって感染防除能は持続すると考えられ、HBワクチンの追加接種も、そのための血液検査も必要ないとする意見が大勢を占めている^{6,10)}。2005年、1,212例の小児、446例の成人

でのHBワクチン投与後10年以上の経過観察例についてのイタリアからの報告では、うち小児で36%、成人例で11%にHBs抗体価が10mIU/ml未満まで低下するも、HBc抗体の陽転化は小児で1例、成人例で4例に留まり、HBs抗原陽性化、HBV-DNA陽性化は1例も認められなかったという。またHBs抗体陰性化例においても、1回の追加ワクチン投与で良好なHBs抗体が獲得されることから10年以上にわたって、HBワクチンの感染防御能は持続すると報告している¹¹⁾。

一方、わが国では、HBs抗体として10mIU/ml以上の抗体価を常に保つ必要があり、抗体陰性化例では直ちに追加接種が必要であるという意見が多く、世界のコンセンサスとは乖離がみられる。よって医療従事者に対してHBワクチンの追加接種のための血液検査、HBワクチンの追加投与を随時おこなっている医療機関が日本では多い。著者の勤務する病院では、一度HBワクチン投与でHBs抗体の陽転化が得られた職員には、欧米のガイドラインに従って、HBs抗体が陰性化した場合にも原則、追加接種をおこなっていない。むしろ医療現場では、HBワクチン未接種者が種々の事情によりゼロにはならないことが問題であり、日ごろから全職員に対してHBV感染リスクとHBワクチン投与の必要性を十分に理解させ徹底させることが大切である。

2. C型肝炎

1) C型肝炎とは

1989年以後、HCV (hepatitis C virus) 関連抗体系の測定結果により、従来非A非B型肝炎とされていたものの大多数がC型肝炎であることが明らかとなった。わが国の一般血液供血者におけるHCV抗体陽性率は1~2%の範囲であり、わが国には約150万人から200万人のHCVキャリアが存在すると言われている。C型肝炎の感染経路に関して、輸血などの血液を介して感染が成立することは明確となったが、輸血以外の感染経

路に関しては明らかでない。母子感染や性交渉による感染はB型肝炎ほど頻度が高くなく、感染成立に要するウイルス量が血中でB型肝炎ウイルスほど多くないと考えられている。1990年以後、日赤では輸血血液に対してHCV抗体検査を導入し、1998年以後はNAT (核酸増幅検査) という遺伝子検査の二重チェックでHCV汚染血液の混入を防いでいることから、現在ではわが国の輸血後C型肝炎は根絶状態に近い。C型肝炎は、B型肝炎と異なり、どの時期に感染しても、容易に遷延化、慢性化する。C型慢性肝炎は、長期間、極軽度の炎症が持続し、十数年を経過した後次第に急速に活動性が強くなり、50歳前後で肝硬変に、60歳以後に肝癌へと進展する。わが国の肝癌の約70%はC型肝炎ウイルス感染に関連すると考えられている。

2) C型肝炎の予防

C型肝炎の予防法としては、ワクチン開発の研究は進行中であるが、実用化には至っていない。よってHBワクチンのような積極予防対策が存在しないため、感染源との接触をさけて、感染を未然に防ぐことが重視される。しかしながら医療従事者にとって、HCV感染者の血液に汚染された針による針刺し事故は関心の高い問題である。過去の成績によると、針刺し事故によりHCV感染が成立する確率は3%以下であると報告されている。針刺し事故後の予防的インターフェロンの投与は、理論的にも根拠がないが、わが国のかなりの施設において漫然とおこなわれてようである。最も重要なことは、針刺し事故直後に刺入部の血液を搾り出しながら数分間洗浄することである。仮に感染が成立し、C型急性肝炎を発症した場合でも、表に示すように、C型急性肝炎のインターフェロン (IFN) の治療効果は90%の確率で治癒が期待できる。

3. D型肝炎

D型肝炎ウイルス (HDV) は、HBウイルスを

表. C型急性肝炎に対するIFN治療成績

報告年	報告者	IFNの種類	治療期間	症例数	著効率 (SVR) %
2001	Jaeckel	IFN α -2b	24W	44	98
2003	Gerlach	各種	23~61W	26	80
2004	Nomura	n- α IFN	4W	15	87
		n- α IFN	24W	2	100
2004	Ohata	n- α IFN	4W	7	29
		n- α IFN	8W	10	90
2005	Santantonio	PegIFN α 2b	24W	16	94
2005	Ogata	各種		71	80
2005	Kamel	PegIFN α	24W	20	80
		PegIFN α + リバビリン	24W	20	85

ヘルパーウイルスとして増殖する特異な肝炎ウイルスである。HDVの増殖にはHBVの補助が必要なため、必ずHDVウイルスキャリアはHBs抗原陽性でなければならない。欧米に比してわが国ではHDVによるD型肝炎は低頻度であり、HBs抗原陽性者の0.6%と報告されている。HDV感染と肝炎の重症化、劇症化との関係が欧米では報告されており、HDV感染の臨床的特徴と考えられている。HDV感染は、HBV感染との共存でしか存在せず、HBVキャリアへの重感染あるいは急性肝炎としてのHBV、HDVの同時感染しかありえない。D型肝炎感染の予防は、ウイルスの感染様式、増殖様式から、HBV感染予防対策に含まれる。

4. HBV, HCV針刺し事故後の対応

医療従事者は肝炎ウイルス感染者の血液に触れることが多いため、あらかじめ、B型肝炎ワクチンを接種し、感染防御に有効な抗体価を獲得しておくべきである。血液暴露事故は、その発生を極力抑えることがまず肝要である。その根底には、感染症の可能性のある患者体液に汚染された器具に限らず、すべての患者は感染性があるかもしれないと考えて対応しておくという標準予防策（スタンダードプリコーション）の認識がきわめて重要である。それでも、その発生を100%なくすことが困難であり、各医療機

関で発生時の対応策を検討しておく必要がある。もっとも多い血液暴露の機会はいわゆる「針刺し」事故である。この場合、HIV (human immunodeficiency virus) で約0.3%、HCVで約3%、HBVで約30%の感染の危険性があるといわれている。感染源患者の病原体陽性ないし陰性にかかわらず、血液または体液に接触した部位（創部もしくは皮膚）は直ちに流水で十分に洗浄する。その際、創部から血液を搾り出すように少なくとも10分間行うことが推奨される。

次に、汚染の元となった患者の感染状態（HBs抗原およびHCV抗体、場合によってはHIV抗原・抗体）を評価する。針がどの患者に使われたかははっきりしない場合（廃棄物の処理中に発生した事故）もしばしば経験されるが、その場合の対応は、感染のリスクに応じて状況により判断するほかない。いずれにしても、事故の事実を記録として残す必要がある。

HBVに対しては、直ちに被災者の免疫状態を確認する。すなわちHBs抗原、HBs抗体を測定し、この時点でHBs抗原陽性であればHBVキャリアと判断し、その後の処置は必要ない。ワクチン既接種者のうち、HBs抗体10mIU/ml以上の反応が得られているワクチン反応者は無処置で差し支えない。ワクチン未接種者、ないしワクチン無反応者に対しては、すみやかに高力価HBs抗体含有免疫グロブリン（HBIG）を1,000~2,000単位筋注し、その後、HBワクチンのシリーズ開

始 (HBIGと同時, その1カ月後, 6カ月後にそれぞれ10 μ g筋注.)によりB型肝炎の発症を防止する必要がある。

HCVに関しては, ウイルス特異的な暴露後の感染予防は存在しない。HCV暴露直後の免疫グロブリンやインターフェロン投与の有効性は示されていないばかりか, 薬剤投与に伴う副作用が軽微でないことから行うべきでない。発症した場合にはインターフェロン治療を検討する。

血液暴露事故後はHBV, HCVともに1~2カ月おきに6カ月間は肝機能, ウイルスマーカーを経過観察する。

文 献

- 1) Okada K, et al: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294 (14): 746-749, 1976.
- 2) Beasley RP, et al: The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 105: 94-98, 1977.
- 3) 福田信臣, 他: 乳幼児におけるHBウイルスcarrier成立年齢について. *肝臓* 19: 936-941, 1978.
- 4) Sugauchi F, et al: Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepato Res* 36 (2): 107-114, 2006.
- 5) 足立信幸, 他: HBウイルスの家族内感染について—HBe抗原, HBe抗体よりみた配偶者感染について—. *肝臓* 19: 1122-1125, 1978.
- 6) CDC. MMWR. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. June 29, 2001
- 7) 八橋 弘, 他: HBVの自然経過と治療方針について. *日本消化器病学会雑誌* 104 (10): 1450-1458, 2007.
- 8) Aritomi T, et al: Association of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 13 (11): 1125-1132, 1998.
- 9) 八橋 弘, 矢野右人: HBワクチン. *総合臨床* 39 (7): 1868-1874, 1990.
- 10) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 355: 561-565, 2000.
- 11) Alessandro RZ, et al: Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 366: 1379-1384, 2005.