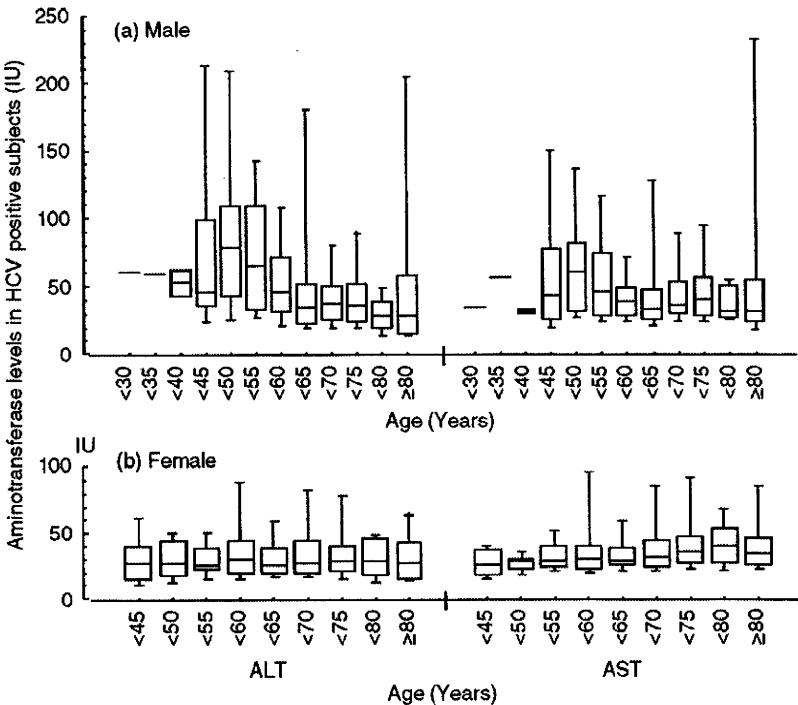


Table 2 Basic data in all examined parameters in 2005

	Male			Female		
	Total	HCV (–)	HCV (+)	Total	HCV (–)	HCV (+)
Population number	8876	8776	100	16266	16178	88
ALT (IU/L)	27.2 ± 0.2	26.8 ± 0.2	68.0 ± 7.0	19.7 ± 0.1	19.6 ± 0.1	45.3 ± 0.1
AST (IU/L)	26.4 ± 0.1	26.0 ± 0.1	57.1 ± 4.3	22.5 ± 0.1	22.4 ± 0.1	46.9 ± 0.1
γ-GTP (IU/L)	53.6 ± 0.7	53.1 ± 0.7	101.1 ± 14.3	25.9 ± 0.2	25.9 ± 0.2	39.8 ± 0.2
Height (cm)	165.0 ± 0.1	165.0 ± 0.1	164.3 ± 0.6	153.3 ± 0.0	153.3 ± 0.0	151.7 ± 0.0
Weight (kg)	65.3 ± 0.1	65.3 ± 0.1	63.7 ± 1.0	54.3 ± 0.1	54.3 ± 0.1	53.4 ± 0.1
BMI	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	23.6 ± 0.3	23.1 ± 0.0	23.1 ± 0.0	23.2 ± 0.0
Systolic pressure (mmHg)	128.5 ± 0.2	128.6 ± 0.2	126.9 ± 2.0	124.1 ± 0.1	124.0 ± 0.1	128.6 ± 0.1
Diastolic pressure (mmHg)	81.1 ± 0.1	81.1 ± 0.1	78.7 ± 1.3	74.5 ± 0.1	74.5 ± 0.1	76.7 ± 0.1
Hemoglobin (g/dL)	32.0 ± 0.0	32.0 ± 0.0	32.3 ± 0.2	30.6 ± 0.0	30.6 ± 0.0	31.6 ± 0.0
Hematocrit (%)	95.5 ± 0.1	95.5 ± 0.1	96.2 ± 0.6	91.7 ± 0.0	91.7 ± 0.0	94.3 ± 0.0
RBC (× 10 ⁴ cells/μL)	33.5 ± 0.0	33.5 ± 0.0	33.5 ± 0.1	33.4 ± 0.0	33.4 ± 0.0	33.5 ± 0.0
Total cholesterol (mg/dL)	200.0 ± 0.4	200.4 ± 0.3	170.6 ± 3.1	210.6 ± 0.3	210.7 ± 0.3	191.1 ± 0.3
Triglyceride (mg/dL)	143.8 ± 1.2	144.0 ± 1.3	119.7 ± 12.3	110.5 ± 0.5	110.6 ± 0.5	101.2 ± 0.5
Glucose (mg/dL)	107.3 ± 0.3	107.2 ± 0.3	118.2 ± 4.2	99.3 ± 0.2	99.3 ± 0.2	108.9 ± 0.2
HbA _{1c} (%)	5.2 ± 0.0	5.2 ± 0.0	5.3 ± 0.1	5.1 ± 0.0	5.1 ± 0.0	5.1 ± 0.0

Data are shown as mean ± SE. Significant differences were analyzed by the non-parametric Mann–Whitney U-test; *P < 0.05, **P < 0.001, ***P < 0.0001. †: HCV (–) versus HCV (+), ‡: male versus female.
ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BMI, body mass index; HbA_{1c}, glycohemoglobin; ns, no significance; RBC, red blood cell count; γ-GTP, gamma-glutamyl transferase.

Figure 2 Distributions of serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the respective age ranges of hepatitis C virus (HCV) positive populations. The age ranges were divided into 5-year increments in males (a) and females (b). Data are shown as the 10th, 25th, 50th, 75th and 90th percentiles by box and whisker plots.



Optimal limits of aminotransferases by ROC curve

The ROC curves of serum ALT and AST levels for HCV positive subjects are shown by gender for 3 years in

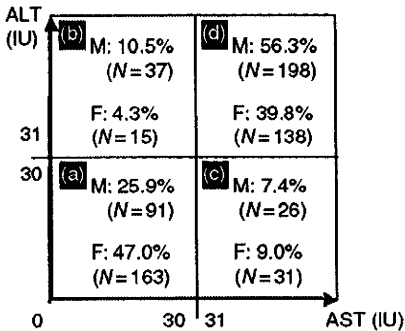


Figure 3 Hepatitis C virus (HCV) positive ratios by gender in the ranges cut off by the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) at 30 IU. Data are shown as the percentage of HCV positive for the total HCV positive in each gender. The ranges less than 30 IU of both ALT and AST show the false-negative of HCV positive. χ^2 value = 40.836, $P < 0.0001$. The numbers in parenthesis show the HCV positive subjects. F, female; M, male; N, number.

Figure 4. For both genders, the ROC curves for AST were positioned to the upper-left compared with those for ALT (Fig. 4a). The cut-off point (threshold) values in the uppermost left position on the curve were 24 IU (sensitivity 0.727: 1-specificity 0.280) and 27 IU (0.717: 0.222) for ALT and AST, respectively. Even in cases divided by gender, the ROC curves for AST for the respective gender was to the upper-left compared with those for ALT. In particular, the lower curve for ALT was remarkable compared to that for AST in males. The cut-off point values in the uppermost left (threshold) in males were 33 IU (sensitivity 0.577: 1-specificity 0.210) and 28 IU (0.761: 0.284) for ALT and AST, respectively, and in females were 22 IU (0.697: 0.256) and 26 IU (0.692: 0.202) for ALT and AST, respectively. These threshold values were defined as the proposed limit points in the present study.

Comparison of efficiency (sensitivity and specificity) among the three different limit points

The efficiency of the proposed limit points for serum ALT and AST levels were compared to those for the previous and current limit points in Japan based on the ratios of the true-positive and false-negative in the HCV positive

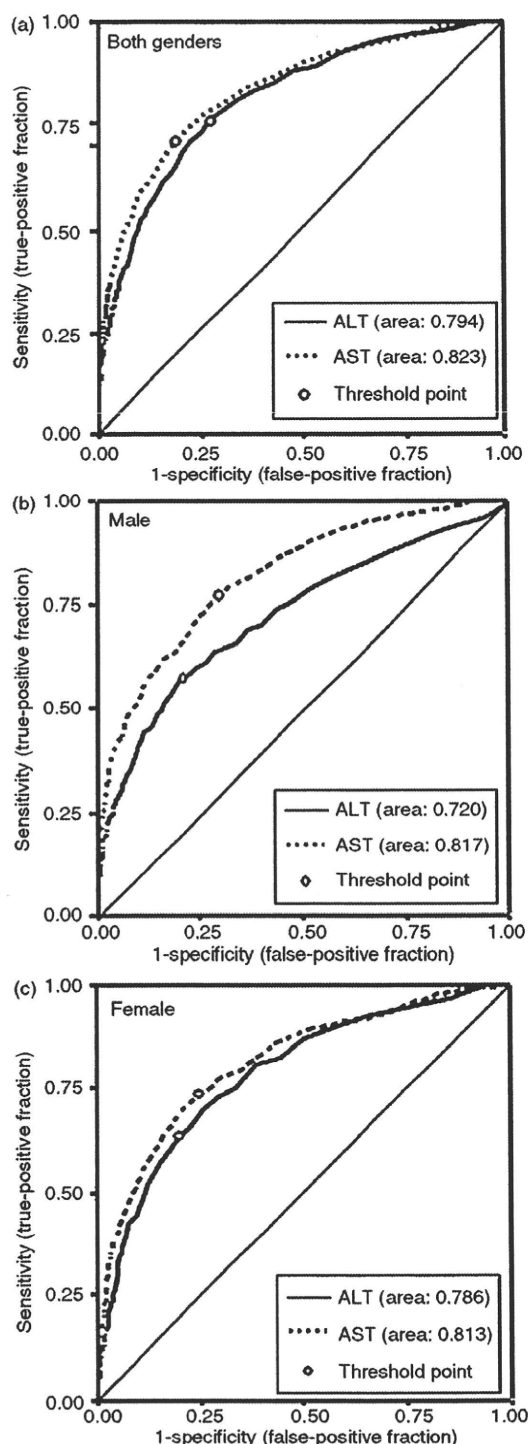


Figure 4 Receiver-operator characteristic (ROC) curves of sensitivity (true-positive fraction) plotted against 1-specificity (false-positive fraction) for serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in the subjects that were diagnosed as hepatitis C virus (HCV) positive in examinations over 3 years for both genders (a) and by gender (male in (b), female in (c)). The cut-off point (threshold) values in the uppermost left of the curve (sensitivity: 1-specificity): both genders, ALT 24 IU (0.727: 0.280), AST 27 IU (0.717: 0.222); male, ALT 33 IU (0.577: 0.210), AST 28 IU (0.761: 0.284); female, ALT 22 IU (0.697: 0.256), AST 26 IU (0.692: 0.202). Area, area under the ROC curve.

group and of the true-negative and false-positive in the HCV negative group: the previous ($\text{ALT} \leq 35/\text{AST} \leq 40$), the current ($\text{ALT} \leq 30/\text{AST} \leq 30$) and the proposed limit points, by both genders (Fig. 5a) and each gender (males in Fig. 5b, females in Fig. 5c). For example, in case of the HCV positive group, the true-positive and false-negative ratios show the proportions of the HCV positive group outside and within the ranges, respectively, divided by the respective limit point.

As shown in Fig. 5, the true-positive and true-negative ratios were increased and decreased, respectively, depending on the limit points with the lower aminotransferase values. In both genders, shown in Fig. 5a, the true-positive ratio was improved to 76.7% with the proposed limit points. However, one-quarter of the HCV positive cases were judged as false-negative. In contrast, in the case of the HCV negative ratio, the true-negative ratio was decreased from 89.8% with the previous limit point to as low as 70.0% with the proposed limit point. Although the sum of true-positive and true-negative ratios with the proposed limit point was the highest among these cut-off points, the sum ratio was only 146.7%.

Likewise, in the case of males, shown in Fig. 5b, the true-positive ratio was improved with the proposed limit point, but only three-quarters. However, the true-negative ratios were decreased from 82.4% with the previous limit points to 69.9% with the proposed points. There were no marked differences in these ratios between the current and proposed limit points. In females, shown in Fig. 5c, the true-positive ratio was as low as 40% with the previous limit point. Although the true-positive ratio was remarkably improved with the proposed limit point, the ratio was only about 70%. In contrast, the true-negative ratio was as high as 94% with the previous limit point, but was down to three-quarters with the proposed limit point.

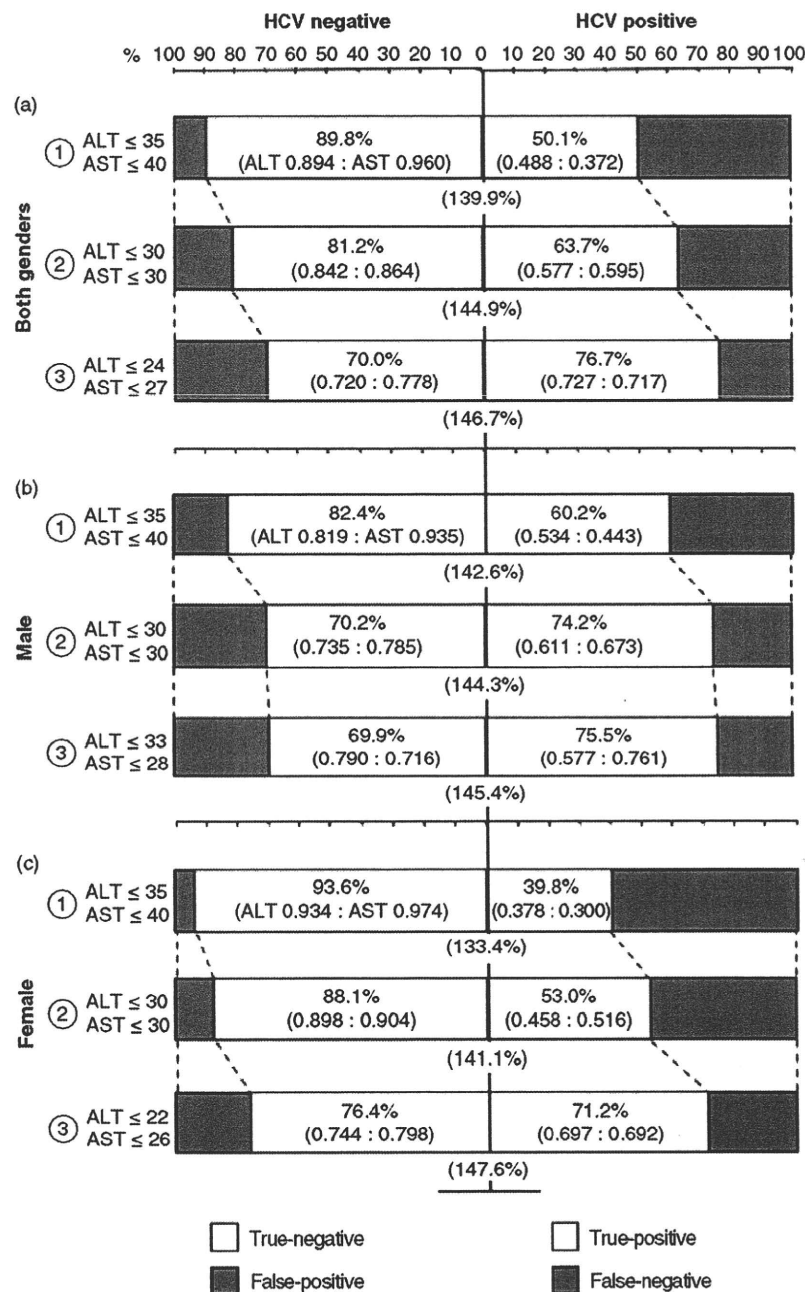


Figure 5 Percentages of true-positive among the HCV positive and true-negative among the HCV negative divided by the three set limit points of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels. (1) The previous limit points; (2) the current limit points; and (3) the proposed limit points. The true-negative and false-negative: the negative and positive ratios for HCV within the range set by the respective limit points. The false-positive and true-positive: the negative and positive ratios for HCV outside the range set by the respective limit points. The values in parentheses in the positive and negative columns indicate sensitivity (true-positive) and specificity (true-negative), respectively. In addition, the values in parentheses beneath the columns indicate the sum of the true-positive and true-negative.

DISCUSSION

THIS STUDY AIMED to re-evaluate the effectiveness of serum aminotransferases levels as a marker in the primary screening for HCV carrier detection in over 85 000 subjects in the annual public medical health examination. Before the evaluation, the optimal parameter obtained during public health examinations was also elucidated for HCV positive. Consequently, serum aminotransferases levels were confirmed as the optimal parameters related to an HCV positive diagnosis by the judgment system for HCV infection. Serum AST levels were more significantly associated with HCV positivity than ALT in both males and females. Furthermore, the optimal limit points (proposed limit points) for the healthy range derived from the ROC curve were different between genders (male, ALT33/AST28; female, ALT22/AST26). Based on a comparison of the proposed limit points to the previous ($\text{ALT} \leq 35/\text{AST} \leq 40$) and the current ($\text{ALT} \leq 30/\text{AST} \leq 30$) limit points in Japan, the efficiency of the proposed limit points was superior to the others. However, in males, 23.3% of HCV carriers were considered as negative (false-negative), although the true-positive ratio was increased by 15.3% from the previous limit point to the proposed limit point. In females, the true-positive ratio for the proposed limit point was markedly elevated by 31.4% compared to the previous limit point. Importantly, at least one-quarter of HCV carriers could not be captured for each of the genders, even when using these optimal conditions. Likewise, the incidence of false-positive among the HCV negative cases increased to 30 and 25% in males and females, respectively, with the optimal limit points. Therefore, one limitation of the use of aminotransferase levels as an indicator for HCV screening was found due to these low efficiencies. These results mean that almost one-quarter of male and half of female HCV carriers are already dropped from the thorough examinations and therapies when using the current limit points of serum aminotransferase levels.

Conry-Cantilena *et al.* have reported that 31 and 42% of HCV carriers exhibited PNAL (under ALT 41 IU) and minimally raised ALT levels (peak level of ALT less than 80 IU), respectively, in a follow-up study for 5 years.² The present study also demonstrated that the proportion of HCV carriers with PNAL (less than ALT 30 IU) was 33.3 and 56.0%, in males and females, respectively (Fig. 3). Although it is very important to determine how so many HCV carriers with PNAL can be screened in the health examinations, one of the markers associated with HCV positive status in the present study was ALT. Therefore,

there are limitations to the use of ALT levels to screen for HCV with PNAL.

As the present study showed that AST rather than ALT levels were associated with HCV positive status, a significant relationship has been reported between AST, but not ALT, and liver damage, including portal inflammatory piecemeal necrosis and liver fibrosis.^{17,18} In addition, Schiffman *et al.* observed that there was no correlation between baseline ALT activity, HCV-RNA level and liver histology in HCV patients with PNAL.⁶ Puoti *et al.* described ALT levels as possibly being less important for the determination to undergo therapy than other factors, such as age, HCV genotype, liver histology, patient motivation, symptoms, extra-hepatic manifestations and co-morbid illnesses.¹⁹ For hepatic fibrosis patients with not only HCV but also several other liver diseases, serum AST level has been suggested to be a better marker than ALT.^{20–22} Assy and Minuk suggested possible reasons to explain why AST, but not ALT values, correlate with histological findings in patients with HCV.¹⁸ One of the possible reasons is that co-existing non-viral-related fatty infiltration of the liver might contribute disproportionately to the elevation of ALT. Another is that HCV might destroy mitochondria, where AST exists as a specific enzyme, resulting in intracellular trophism. In addition, AST activity may be more stable than ALT activity.²³ However, it remains unclear why AST values correlate with hepatic histological features, in particular fibrosis, and further studies are therefore needed. Indeed, while there is no doubt that both ALT and AST are useful parameters for liver disease,²⁴ there are limitations of the use of ALT and AST as parameters for HCV screening in public health examinations.

In the present study, the serum aminotransferase levels were different between the genders, in agreement with previous studies.^{7–9} Prati *et al.* indicated different normal ranges of ALT for liver disease between males and females (30 and 19 IU, respectively) based upon calculation of the 95th percentile of serum ALT levels in normal subjects with a population at lower risk for liver disease.⁸ In general, both serum aminotransferase levels in females tend to be lower than those in males.^{7,25–30} Puoti *et al.* speculated that different hormonal factors, such as estrogens, could act as modulators of some mechanisms and may explain the differences between genders,²⁵ based on the decreased ALT levels in pregnant and estrogen-treated females with chronic hepatitis C.^{31,32} Indeed, in the present study, the aminotransferase levels in HCV positive females were independent of age; although these levels, especially ALT, were elevated in males aged less than 65 years. The current results may be

supported by these reports. Therefore, the cut-off points of ALT and AST might need to be lower than ALT in females, particularly in the younger age groups, for HCV screening.

The present study attempted to generate a useful equivalent for the detection of HCV carriers by logistic analysis. Ultimately, the equivalent, based on some significant parameters associated with HCV carriers led from the stepwise analysis shown in Table 2, could not efficiently detect HCV positive rates below 10%. Therefore, in the present study, the equivalent was not an effective tool for the screening of HCV carriers. In future, a more effective logistic equivalent should be considered using better parameters, including platelet counts,^{9,12} in a larger population of both public and clinical examinations for the screening of HCV carriers, because the present judgment system for HCV infection needs some steps added with different specific equipment and techniques and the consequent costs. The effective logistic equivalent from the parameters used in public examination will be a good way from the viewpoint of cost effectiveness and will be available in developing countries. However, at present, there are no highly efficient methods that can be applied to the health examination for the screening of HCV carriers. Furthermore, as shown by the results of the present study, one-quarter of HCV carriers, in particular almost half of female carriers, have been diagnosed as healthy subjects and, therefore, have missed out on any treatments for HCV infection. This fact supports the recommendation of HCV tests, at least the anti-HCV antibody test, to all individuals during health examinations for the early detection of asymptomatic HCV carriers; this should be more important than cost considerations.

In conclusion, the limitation of serum aminotransferase levels as markers of HCV carriers for primary screening in public medical examinations was confirmed, because one-quarter of the HCV carriers were categorized as healthy subjects. Therefore, the current investigation supports the necessity to apply HCV testing to all individuals undergoing public medical examinations for early detection and early treatment and to prevent the spread of HCV.

ACKNOWLEDGEMENTS

THE PRESENT STUDY has been conducted as a part of the Hepatitis Research of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and was supported in part by Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

The authors thank the Ibaraki Health Service Association, Mito, Japan, for the health examinations, serum biochemical analyses and HCV tests.

REFERENCES

- 1 World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board. Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35–47.
- 2 Conry-Cantilena C, Van Raden M, Gible J *et al*. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691–6.
- 3 Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1335–6S.
- 4 Tassopoulos NC. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26–28 February 1999: consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956–61.
- 5 Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36: S179–84.
- 6 Shiffman ML, Diago M, Tran A *et al*. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 645–52.
- 7 Puoti C, Magrini A, Stati T *et al*. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393–8.
- 8 Prati D, Taioli E, Zanella A *et al*. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1–10.
- 9 Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M *et al*. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and the need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599–605.
- 10 Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F *et al*. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213–19.
- 11 Okanoue T, Yasui K, Sakamoto S *et al*. Circulating HCV-RNA, HCV genotype, and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. *Liver* 1996; 16: 241–7.
- 12 Okanoue T, Itoh Y, Minami M *et al*. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 2008; 38: 27–36.
- 13 Tsukuma H, Tanaka H, Ajiki W, Oshima A. Liver cancer and its prevention. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 244–50.

- 14 Tanaka J, Yoshizawa H. Screening for liver cancer and hepatitis. In: Hisamichi S, ed. *Task Force Report: Evaluation on Effectiveness of New Cancer Screening Techniques*. Tokyo: Japan Public Health Association, 2001; 325–62.
- 15 Bray GA. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 488S–94S.
- 16 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839–43.
- 17 Zechini B, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 891–6.
- 18 Assy N, Minuk GY. Serum aspartate but not alanine aminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis C viral infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1545–50.
- 19 Puoti C. HCV carriers with persistently normal ALT Levels: not too much healthy, not true patients. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 329–32.
- 20 Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 386–90.
- 21 Anderson FH, Zeng L, Rock NR, Yoshida EM. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2000; 18: 63–71.
- 22 Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Carvalho Filho RJ *et al.* Serum levels of YKL-40 and hyaluronic acid as noninvasive markers of liver fibrosis in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2008; 15(9): 666–74.
- 23 Cuccherini B, Nussbaum SJ, Seeff LB, Lukacs L, Zimmerman HJ. Stability of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 370–6.
- 24 Bartos V, Krkoska D, Slavik P, Lauko L, Adamkov M. Histological status of the liver in relation to serum aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108: 522–5.
- 25 Puoti C, Castellacci R, Montagnese F *et al.* Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117–23.
- 26 Puoti C, Magrini A, Filippi T, Annovazzi G, Pannullo A, Rosci L. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among patients hospitalized in a medical unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 731–2.
- 27 Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 634–43.
- 28 Yuki N, Hayashi N, Kamada T. HCV viraemia and liver injury in symptom-free blood donors. *Lancet* 1993; 342: 444.
- 29 Shindo M, Arai K, Sokawa Y, Okuno T. The virological and histological states of anti-hepatitis C virus-positive subjects with normal liver biochemical values. *Hepatology* 1995; 22: 418–25.
- 30 Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K *et al.* A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. A possible presence of asymptomatic carrier. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 465–71.
- 31 Gervais A, Bacq Y, Bernuau J *et al.* Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32: 293–9.
- 32 Guattery JM, Faloon WW, Biery DL. Effect of ethinyl estradiol on chronic active hepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 88.

特集／感染症最前線

C型肝炎と肝臓

ー肝炎から肝臓までー

とくに慢性C型肝炎治療の最近の知見ー

東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科 教授 松崎 靖司

はじめに

我が国の肝疾患患者数は、C型肝炎ウイルス肝炎のキャリアーの方が200万～300万人とも言われ、その中で肝硬変の患者は全国で40万～50万人前後と推計されている。肝硬変単独の死亡数は年間17,000人とされ、肝臓による死亡数は3万人とされている。2000年を境に肝臓死亡数は横ばいになりつつある。インターフェロン治療の普及の効果が多少現れてきているのだろうか。肝臓の原因の80%はC型肝炎ウイルス（HCV）に起因する。肝臓撲滅を目指すには慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止することが大命題である。HCV抗体陽性者の自然経過は、HCV暴露から高率に慢性化し、20～30年後に肝硬変、そして肝細胞癌（HCC）発癌へと移行することが明らかとな

ってきている。

以上のような現況から、B型肝炎ウイルス（HBV）、HCV、アルコールあるいはその他の発癌因子のHCC発生への関与の解明は急務となってきたといっても過言ではない。C型肝炎慢性肝炎から不幸にも肝硬変になった患者さんの場合は肝臓の早期発見をし、早期治療することが重要課題である。

本稿では、肝臓撲滅を目指し、その目的達成のために特にC型肝炎慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止するための治療法、インターフェロン（IFN）療法、ウルソデオキシコール酸（UDCA）療法、プロテアーゼ阻害剤について最新の知見を概説する。

HCV抗体陽性慢性肝炎患者における治療法

I インターフェロン療法

現在のC型肝炎慢性肝炎の治療はインターフェロン（IFN）が主流である。1991年にC型肝炎慢性肝炎に対してIFNが保険適応となり、2002年にリビリンとの併用療法が保険適応となるまでは、全C型肝炎慢性肝炎患者のウイルス排除／陰性化（SVR）率は約30%であった。その後、2002～2004年まではリビリン併用により効果も約45%に上がり、2006年現在は持続型IFN・リビリン併用療法により、C型肝炎慢

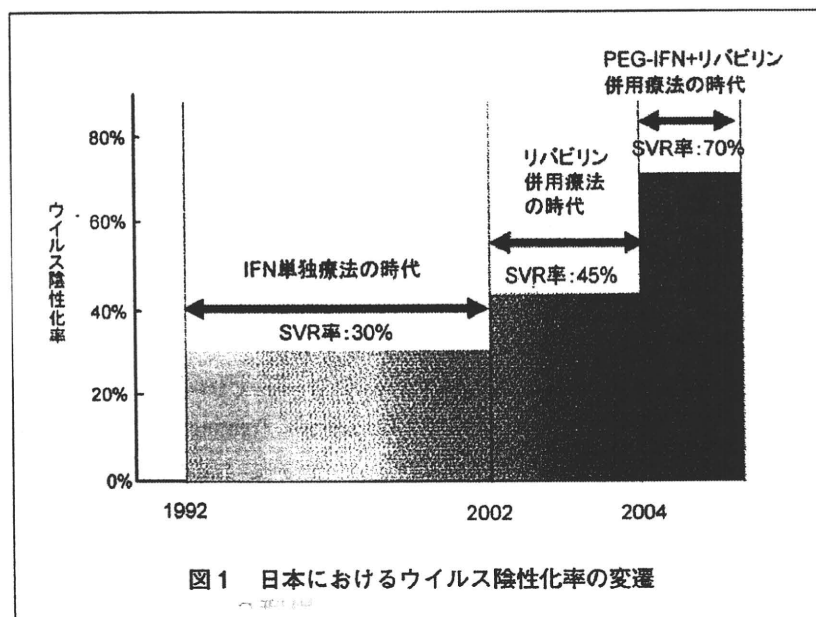


図1 日本におけるウイルス陰性化率の変遷

性肝炎の約70%でウイルス感染を断つことが可能である(図1)。しかし、すべてのC型慢性肝炎患者が治療の対象となるわけではないのが実状である。対象の選択には、年齢が60~65歳以下が望ましく、病期の進行度が軽いもの、線維化が強く起こらないような肝炎の活動性が弱いものが宿主側の良好な効果を得る要因となる。また、ウイルス側の要因として、ウイルス量が少ないこと(5.0logIU/mL未満)、Genotype (G) の2a, 2b (serotype 2群) は、genotype 1b (1群) に比べIFN効果が良い。これらより、1b高ウイルス群においてはSVR率が低く難治例とされてきた。その治療効果の推移は目を見張る。初期の難治例のSVR率が約2%であったのが、現在では約50%まで効果が上がったことは画期的なことである。最近、G1のslow-responderの再燃率や、投与開始12週後にHCVRNAが陰性化せず、36週で陰性化した高ウイルス群、G1例での再燃率の低下を目指すために、これらの症例に対して72週間投与が適応されるに至った。これにより、48週間投与に比べSVR率が20%ほど上昇する¹⁾。

1) 持続型IFNの必要性と薬物動態の最適化

従来のIFNは急速に代謝され、半減期が非常に短いため、基本的には週3回注射されている。これは負担の大きな投与スケジュールである上に効果が弱い。単純にIFNの投与量を増やしても薬物動態プロファイルは劇的には変化せず、結局、週3回投与する必要がある(図2)。

そこで、IFN α のペグ化(PEG-IFN)の目的は、クリアランスを減らし、代謝を抑制し、*in vivo*における生物学的活性を維持あるいは改善することにより、IFN α の薬物動態を最適化することである。PEG・IFNは、従来のIFN治療の欠点を克

服するために特別に設計された製剤である。2種類のPEG・IFNが現在使用されており、表1に示すよう違いがある。ペグイントロンの構造を示す。IFN α 2bに平均分子量12KDのPEGつまりポリエチレングリコール1分子が共有結合した修飾タンパク質である。

ペグIFN α 2bは、アミノ酸配列中のアミノ酸の1ヵ所に、1分子のペグが共有結合したものである。中でも、His³⁴へのペグの結合割合が50%を超えており、His³⁴に結合したペグIFN α 2bはLys³¹に結合したペグIFN α 2bと比較して高い抗ウイルス活性が認められたことから、His³⁴への結合は、IFN α 2bとIFN α レセプター(IFNAR2)との結合阻害を減少させる部位として好ましいと推測される。また、Lys³¹に結合したペグIFN α 2bは、他のペグ結合体と比較してウイルス活性が低いことが認められたことから、Lys³¹への結合はIFN α

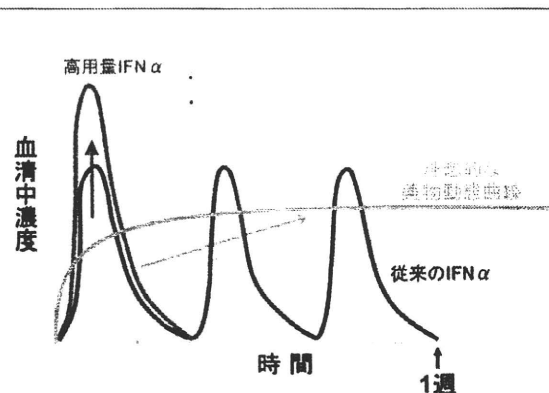


図2 IFN α の薬物動態の最適化

表1 PEG-IFNの種類

一般名	PEG-IFN α 2b	PEG-IFN α 2a
製品名(メーカー)	ペグイントロン (シエリング・ブラウ)	ペガシス (中外製薬)
PEGの分子量	12KD	40KD
抗ウイルス作用	IFN α 2bの約28%	IFN α 2aの約7%
最高血中濃度(1回投与)	874pg/mL	10,700pg/mL
用量設定	体重別	固定
その他		毎投与時直前に血液検査が必要

各製品添付文書ほか

2bとIFN α レセプターとの結合を阻害している可能性が示唆されている²⁾。

従来のIFNの薬物動態は、ペグ化IFN(PEG-IFN)のものとはかなり異なる。PEG-IFNの薬物動態は使用されるペグ化の種類、主に結合されるPEG分子の大きさと性質に応じて変化する。ペグIFN α 2aの場合、40KDのPEGを結合させることで、小さな分布容積、低いクリアランス、長い半減期を持つ分子が得られる^{3)~5)}。薬物動態曲線は、治療濃度への急速な上昇と、長時間続く最大濃度を示している。これは1週間を通して一定に保たれ、ピーク対トラフ比が低く、

ピークに関係する副作用を排除し、7日間続く真のウイルス抑制を提供する(表2)。ペグIFNは週1回投与で安定した血中濃度を維持するので、忙しく通院が困難なため治療を受けられなかった患者さんにとって待ち望まれた薬剤と言える。また、血中濃度を維持することにより、従来のIFNでみられていたウイルスの再増殖の抑制が期待できる。

2) ウイルス遺伝子からみた治療効果

HCVの構造中、非構造領域のNS5A領域の変異とIFN感受性との関連が指摘されている。図3は、従来報告されているIFN関連療法感受性に関与する領域である。まず、前述のごとくIFN単独療法に関してはNS5AのISDRが報告されている。またそのさらに3'側のV3 regionやそれを含むIRRDRという領域がRBV併用療法の治療効果予測に関与して

表2 PEG-IFN：薬物動態学的パラメータ

パラメータ	IFN α	PEG-IFN α -2b	PEG-IFN α -2a
分布容積 (L) ^{1), 2)}	31~98	80*	6~14†
クリアランス (mL/h)	11,800~16,170	1,540	80
吸収半減期 (h) ^{2)~5)}	2.3	4.6	50
ピーク対トラフ比 ⁶⁾	無限大	1/100	1/1.5~2.0
消失半減期 (h)	2~5	>40	77

*患者の体重によって調整

†患者の体重にかかわらず一定

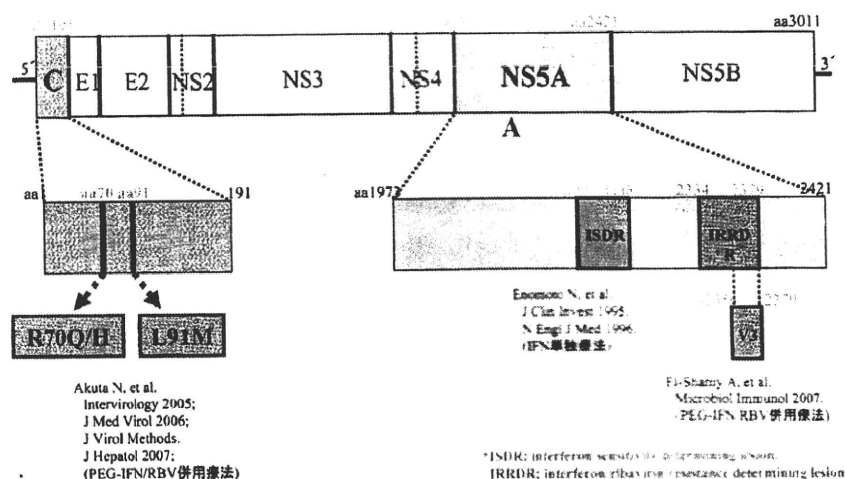


図3 IFN関連療法の治療感受性に影響する領域

いることが最近報告されている。また最近、Coreの70・91番のアミノ酸置換がRBV併用療法で重要であることが報告されている^{6)~9)}。

難治性肝炎に対し、これらの情報も加味しIFN投与法の改善や、多剤との併用など検討されているところである。

II 肝底護療法の位置付け

C型慢性肝炎の治療目標は肝癌の発現阻止にはかならない。この目標を達成するためにいくつかの治療法があるが、その中で一番はじめに考慮されるのは、抗ウイルス療法である。これはC型肝炎ウイルスを排除する治療法で、現在のところ国内外ともにペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が標準療法とされている。しかしその有効率は完全なものとはいえないのが現状である。また、副作用の問題などで十分な抗ウイルス療法が行

えない場合も少なくない。このように抗ウイルス療法を行えない場合には、肝庇護療法にて肝炎を鎮静化し、肝発癌を抑制する必要がある。

肝庇護療法はHCVを排除しないものの、肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより、肝線維化進展を抑える治療法である。C型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは、肝炎の活動性のマーカーであるALTが異常値を示す患者さんで、抗ウイルス療法にてウイルス排除ができなかった患者さん、IFN療法の副作用により抗ウイルス療法を実施できない患者さん、実施できても規定の投与期間を完遂できない患者さん、また抗ウイルス療法を望まない患者さんなどが主な対象者となる。

肝庇護療法の歴史は古く、これまで多くの治療法が試みられている。その中でもウルソデオキシコール酸（UDCA）とグリチルリチン製剤の注射薬の先発品であるウルソと強力ミノファゲンC（SNMC）は、有用性において科学的な根拠を有して使用されだした治療法である。

経口肝庇護療法の第一選択薬としては、UDCA（商品名：ウルソ）があげられる。UDCAは胆汁酸製剤であり、古来より動物性生薬として珍重された「熊胆」の成分である。本邦において1970年代後半より胆石溶解剤として使用されるようになった。ウルソはすでに、胆石溶解療法剤として1978年に600mg/日投与が保険適応認可となり、慢性肝疾患に対しては、原発性胆汁性肝硬変（PBC）に対して1999年に600～900mg/日が保険適応となっている。これらは本邦において、二重盲検試験により有効性が確認され認可された科学的な根拠に基づく治療法である^{10), 11)}。UDCAのPBCに対する有効性は、1987年フランスのPouponらにより初めて示された¹²⁾。その後、著者らも同様にUDCAの原発性胆汁性肝硬変に対する有効性を報告した^{13), 14)}。慢性肝炎をはじめこれら慢性肝疾患に対するUD

CAの有効性の成績は、二重盲検試験により本邦を含め世界から報告された^{15)~17)}。

作用機序については、我々は臨床例からの検討で原発性胆汁性肝硬変患者にUDCAを投与した時の血清胆汁酸分画の検討より、体内胆汁酸プールの変換の重要性を考えている^{13), 14)}。UDCAの肝細胞保護作用に関しては、さまざまな角度より検討されている。しかし、いまだUDCA作用発現機序にはナゾの部分が多く存在しているのも実状である。以下に現在考えられている作用機序をまとめてみる。一つはUDCAの投与により細胞障害性の胆汁酸がUDCAに置き換わり肝細胞膜が保護される置換効果と考えられている。またUDCAには抗酸化作用、免疫調整作用、抗アポトーシス作用もあり、肝細胞の保護に働いているとも報告されている。これら複合的な機序により、PBCばかりでなく、C型慢性肝炎に対してもUDCAは肝機能の改善効果を発揮するものとされる。

2007年3月にウルソはC型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された。以前からウルソは150mg/日の使用が可能であったが、今回二重盲検試験であるコントロール試験を国内63施設において実施した。その結果、ウルソ150mg/日投与群に比べ600mg/日および900mg/日投与群での投与開始4～24週後におけるAST、ALTおよびγ-GTP値の改善が有意の差をもって認められた。このような有効性が確認され、併せて安全性に問題ないことが確認され¹⁷⁾、承認に至った。現在、C型慢性肝疾患に対する効果的なウルソ投与量は600～900mg/日である。副作用については、胃不快感、下痢、便秘などの消化器症状が時にみられるが、その程度は軽微なものである。

以上のように、IFNやUDCAにより肝炎の進行を抑制し、肝硬変に移行することを少しでも抑制することが重要なポイントである。

HCV 遺伝子構造

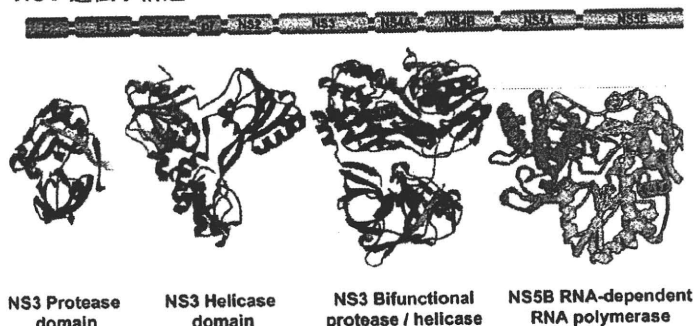


図4 C型肝炎のこれからの治療：特異的HCV酵素阻害剤

Ⅲ 新しい肝炎治療薬；プロテアーゼ阻害剤

HCVの増殖に際して、HCVが持つ3個の酵素が関与していることが明らかとなってきた。それはプロテアーゼ、ヘリカーゼ、ポリメラーゼである（図4）。この中でプロテアーゼに対する阻害剤の治療が現在一番先行している。Telaprevir (VX-950) はNS3.4A protease inhibitorである。TelaprevirとPEG・IFNの併用でSVRが極めて早いという成績がでている。近い将来、標準治療となりうるものであろう。

Ⅳ 肝癌早期発見のために

慢性C型肝炎の患者さんのフォローアップ方法であるが、基本的には早期発見をするためには、肝癌発癌高危険群をまず囲い込むことである。

HBs抗原陰性のHCV陽性肝細胞癌患者さんの方の前向きな観察研究にて、抗HBs抗体、抗HBc抗体陽性、大量喫煙者において肝癌発癌が有意に高いことを我々は見出した¹⁸⁾。さらにHBs抗原陰性のHCV陽性肝細胞癌患者さんの肝臓組織内のHBVDNAの存在を検討すると、50%近くにHBVDNAの一部が存在することを明らかにした¹⁹⁾。HBs抗体やHBc抗体陽性の患者さんに特にこの現象が多いことが判明した。HBVの感染の既往者にも肝内にHBVが残っていることを示唆するものである。

C型慢性肝疾患において、肝癌の早期発見には、高齢の男性の肝硬変患者で、特に抗-HBV抗体陽性者（抗-HBsまたは抗-HBc）、大量喫煙者においては、3～6ヵ月ごとの超音波検査により特に綿密に観察することが重要である。

V 地域医療連携と肝炎対策事業

自治体の肝炎対策を基本に、啓発活動や医療連携などを構築していかなばならない時代である。我々は茨城県における平成15～17年に住民基本健診とHCV検診を受診した85,013人（男性29,500人、女性55,511人）のデータから、血清ALT・AST値のHCV陽性率に対する判定値の有用性を検討した。その結果、血清トランスアミナーゼ（ALT・AST）値を用いた基本健診検査項目に頼ったHCVスクリーニングでは、陽性者の約1/4から1/2がすでに漏れていることが浮き彫りとなり、改めて基本健診でのHCV抗体検査が不可欠であることが確認された²⁾。患者の掘り起こしをせねばならぬところである。

我々は平成14年度より行政と連携して取り組んできた。慢性C型肝炎・肝硬変・肝癌征圧モデル自治体において、節目検診終了2年目の今年度の継続受診状況を調査した結果、節目検診受診6年後で75%、5年後で96%と高い確率でフォローアップが確立されていることが確認された。このような患者動向調査も重要な今後の課題である。

今後の課題として、1) 潜在性C型肝炎患者の発掘、2) 肝炎患者のフォローアップの充実、3) 高い継続受診率の維持による病態の進展抑制、4) IFN療法の普及が挙げられる。そのために、医師のための研修会の開催、患者・市民への情報の普及と啓発、肝炎患診療連絡協議会の稼働を通して、医療連携

として肝炎診療ネットワーク構築の早期実現, などを今後の展望とした肝炎対策事業が必要であろう。

まとめ

HCV抗体陽性者の自然経過は, HCV暴露から高率に慢性化し, 20~30年後に肝硬変, そしてHCC発癌へと移行することが明らかになってきている。つまり慢性肝炎を如何に治療し肝硬変へ移行させないか, また肝硬変の場合は肝癌の早期発見をする必要がある。現在では, 慢性肝炎の患者さんをIFN, UDCA, プロテアーゼ阻害剤などの集学的治療により, 肝癌撲滅をめざしウイルス性慢性肝炎から, 肝硬変に移行しないように努力することが肝要である。

参考文献

- 1) Sanchez-Tapias JM, Diago M, et al : Peginterferon- α 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006 : 131 (2) : 451-60.
- 2) Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon- α 2b : pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 : 68 : 556-67.
- 3) PEG-Intron. *PDR*. 56th ed. 2002.
- 4) ROFERON-A. *PDR*. 56th ed. 2002.
- 5) INTRON A. *PDR*. 56th ed. 2002.
- 6) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest*. 1995 : 96 : 224-30.
- 7) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med*. 1996 11 : 334 : 77-81.
- 8) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology*. 2005 : 48 : 372-80.
- 9) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al : Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol*. 2006 : 78 : 83-90.
- 10) Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indication of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double blind trial. *Gastroenterology* 1980 : 78 : 542-8.
- 11) Oka H, Toda G, Ikeda Y, et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterolo Jpn* 1990 : 25 : 774-780
- 12) Poupon RE, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987 ; i : 834-836.
- 13) Osuga T, Tanaka N, Matsuzaki Y, et al. Effect of ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 (Suppl 12) : 49-51
- 14) Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T, et al. Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990 : 85 : 15-23
- 15) Takikawa H, Yamanaka M, Miyake K, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis : A multicenter, dose-finding trial. *Curr. Ther. Res*. 1994 : 55 : 16-21.
- 16) Poupon RE, Balkou B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991 : 324 : 1548-1554.
- 17) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2007 ; 56 (12) : 1747-53.
- 18) Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, et al. The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1996 : 91 : 1195-1203.
- 19) Matsuzaki Y, Chiba T, Hadama, et al. HBV genome integration and genetic instability in HBsAg-negative and anti-HCV-positive hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Letters* 1997 : 119 (1) : 53-61.
- 20) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, et al. The associated markers and their limitations for the primary screening of HCV carriers in public health examination. *Hepatol Res* 2009 : 39 (7) : 664-74.

インターフェロン療法が行えない場合の対応

松崎 靖司・池上 正・斎藤 吉史・本多 彰

ポイント

- ★肝底護療法はC型肝炎ウイルス(HCV)を排除しないものの、肝炎を鎮静化し、肝細胞の再生を促すことにより、肝線維化進展を抑える治療法である。
- ★肝底護療法としては、ウルソデオキシコール酸(UDCA)、強力ネオミノファーゲンC(SNMC)の投与が有用である。
- ★血液中の鉄分は、C型慢性肝炎の進展に影響しているので、瀉血を行う。

本邦においては、肝癌の原因の80%はC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)に起因する。つまり、肝癌撲滅を目指すには慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止することが大命題である。しかし、さまざまな理由でインターフェロン(interferon: IFN)治療の恩恵にあずかれない患者群が存在する。現段階で最も問題になるのは、線維化が進行しつつあり、近い将来肝癌の超ハイリスク群に移行していくと思われるグループであろう。年齢的には60歳台後半からの患者の多くがこれに属している。これらの患者は現行のIFN治療によっても、①すでに進行した線維化があり、このため治療抵抗性が存在する、②薬剤の耐受性が若年群に比較して低い、などの理由によりSVR(sustained viro-

logical response)に至らないことが多く、数年後に投入が予想される新規薬剤を待機するような時間的余裕もないことが多い。したがって、これらの患者の肝硬変への進展を抑制し、さらには発癌を抑制することは臨床医としては差し迫った課題である。

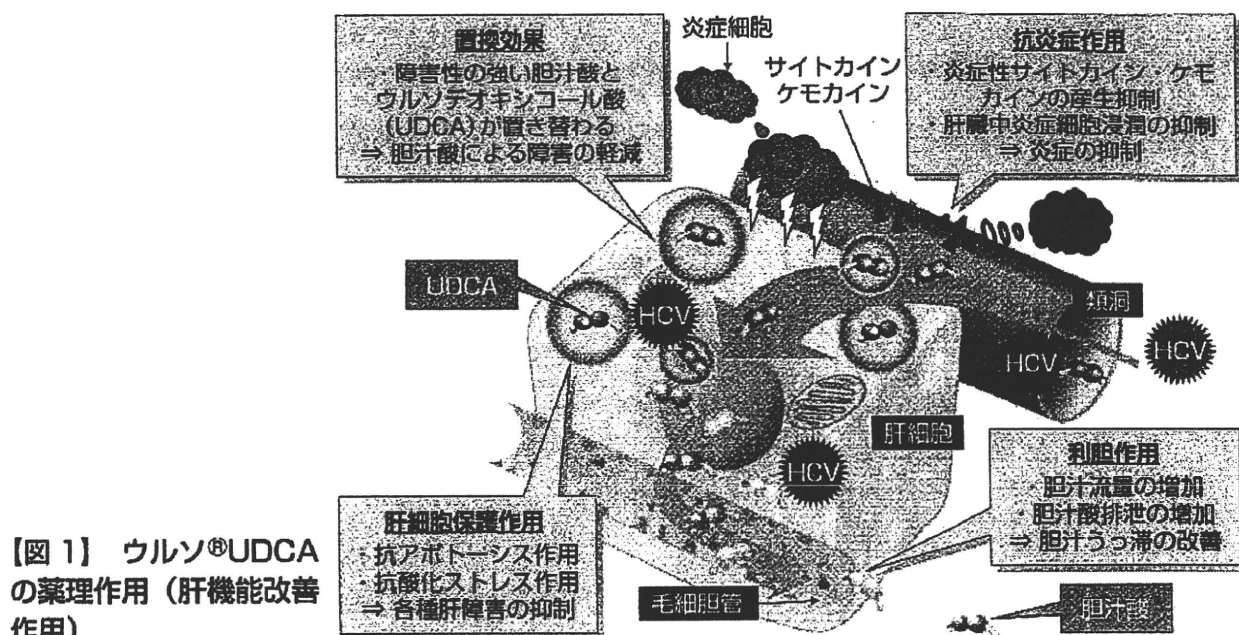
近年、いくつかの肝炎をめぐる訴訟が起こっている。肝炎診療をきちんと行わないことに対する厳しい判決がなされる時代となってきた。例えばIFN治療が無効であった場合、予後について正確に説明せず、肝癌ができた場合など、今後訴訟問題となることもありうる。最新の情報を把握し、病診・病病連携をきちんととり、日常診療を行うことがこれからの医療現場では肝要かと思われる。

本稿では、IFN無効例に対して現在行われている治療、特に線維化進展や肝発癌抑制を視野に入れたものについて概説する。

肝底護療法

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

2009年度版の「C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン」では、「IFN非適応例および



【図1】 ウルソ®UDCA
の薬理作用（肝機能改善
作用）

IFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝底護薬(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する」と明記している。さらに「肝炎進展予防(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倍以下にコントロールする。ステージ2~3(F2~F3)では、極力正常値 $ALT \leq 30$ IU/lにコントロールする」これは、C型慢性肝炎患者については、ALT値が基準値以下に低下している症例では、そうでない患者に比べて明らかに肝発癌のリスクが低かった、というようにいくつかの後ろ向き調査の結果を根拠としている。

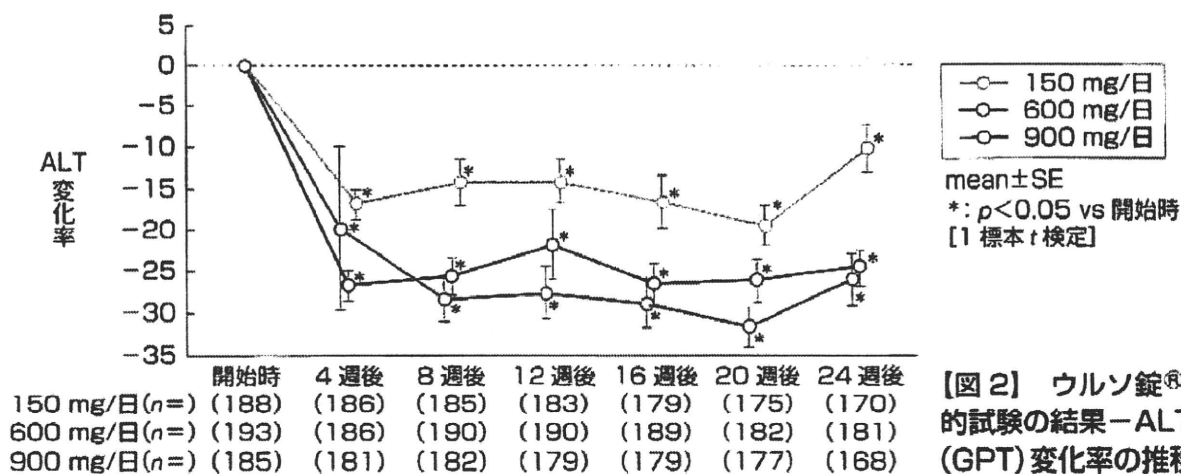
肝底護療法はHCVを排除しないものの、肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより、肝線維化進展を抑える治療法である。C型慢性肝炎で肝底護療法の適応になるのは、肝臓の炎症マーカーであるALTが異常値を示す患者で、抗ウイルス療法にてウイルス排除ができなかった患者、IFN療法の副作用により抗ウイルス療法を実施できない患者、実施できても規定の投与期間を完遂できない患者、また抗ウイルス療法を望まない患者が主な対象者となる。肝底

護療法の歴史は古く、これまで多くの治療法が試みられている。そのなかでも、ウルソデオキシコール酸(UDCA)のウルソ錠®と、グリチルリチン製剤の注射薬の先発品である強力ネオミノファーゲンC(SNMC)は、有用性において科学的な根拠を有して使用されだした治療法とされている。

ウルソデオキシコール酸(UDCA)

経口肝底護療法の第一選択薬としては、UDCA(ウルソ錠®)が挙げられる。UDCAは胆汁酸製剤であり、古来より動物性生薬として珍重された「熊胆」の成分である。本邦において1970年代後半より胆石溶解薬として使用されるようになった。原発性肝汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)や慢性肝炎に対するUDCAの有効性の成績は、二重盲検法により本邦を含め世界から報告された。

作用機序について、以下に現在考えられているものをまとめてみる(図1)。UDCAの投与により、細胞傷害性の胆汁酸がUDCAに置き換わり肝細胞膜が保護されると考えられてい



【図2】 ウルソ錠® 検証的試験の結果—ALT (GPT) 変化率の推移

る。また、UDCA には抗酸化ストレス作用、免疫調整作用、抗アポトーシス作用もあり、肝細胞の保護に働いているとも報告されている。これら複合的な機序により、C 型慢性肝炎に対して UDCA は肝機能の改善効果を発揮するものとされる。

2007 年 3 月にウルソ錠® は C 型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された。以前からウルソ錠® は 150 mg/日の使用が可能であったが、二重盲検法であるコントロール試験が国内 63 施設において実施された。その結果、ウルソ錠® 150 mg/日投与群に比べ 600 mg/日および 900 mg/日投与群での投与開始 4~24 週後における AST、ALT および γ -GTP 値の改善が有意の差をもって認められた(図2)。このような有効性が確認され、併せて安全性に問題ないことが確認され¹⁾、承認に至った。現在、C 型慢性肝疾患に対する効果的なウルソ錠® 投与量は 600~900 mg/日である。

同剤の慢性 C 型肝炎患者に対する ALT 改善効果、あるいは病勢進行の抑制、さらに発癌予防効果については、前向き研究はないものの、Tarao らは、ウルソ錠® 投与を受けた群(17.9%)では、受けない群(39.1%)に比べて 5 年以上の観察期間中での肝細胞癌の発生が有意に低かったとの後ろ向き研究の結果を発表²⁾している。

興味深いのは、彼らは ALT が 80 IU/l 以下になるようにウルソ錠® だけでなく、ほかの肝底護薬を加えているが、ウルソ錠® 投与群と非投与群で ALT の値自体には有意な差がみられなかったとしている点で、ALT 改善とは別の発癌予防効果を推測している。

強力ネオミノファーゲン C (SNMC)

甘草の成分であるグリチルリチンが主成分であり、本邦では古くから肝障害や蕁麻疹の治療のため用いられてきた。作用機序の本体はグリチルリチンのもつ弱ステロイド作用とされ、抗炎症効果により ALT の改善をみると考えられている。

SNMC は、国内 36 施設における慢性肝炎症例を対象に、1 日 40 ml、1 カ月間連日投与の二重盲検比較試験が行われた。その結果、本剤投与群の有効率は、プラセボ群比し、AST、ALT および γ -GTP 値の改善が有意の差をもって認められた。これにより、1979 年「慢性肝疾患における肝機能異常の改善」が追加承認された。さらに、1 日投与量 40 ml では効果の不十分な症例もあることから、慢性肝炎、肝硬変症を対象に、1 日 40 ml、3 週間連日静注投

与を行い、2週目のALT値が正常値上限の1.5倍以上に改善しなかった症例を対象に、40 ml/継続投与群と100 ml/増量投与群との用量別比較試験が行われた。その結果、100 ml/増量投与群が40 ml/継続投与群に比し、有意にALT値を改善させることが明らかとなったこれにより、1994年、慢性肝疾患の用法・用量に関する承認事項の一部変更が承認され、1日100 ml/を限度とした大量投与が可能となった³⁾。

SNMCの肝疾患進行の予防については、やはり本邦発の後ろ向き研究になるが、投与群が非投与群に比べ有意に肝発癌率が低下したとする報告がある⁴⁾(表1)。ただし、この報告では長期予後の違いについては言及されていない。この報告から、C型慢性肝炎後の発癌予防にはウイルスの排除が第一であるが、炎症を抑制してトランスアミナーゼ値を落ち着かせておくことも重要との認識が得られた。現在、各社からジェネリック医薬品が販売されているが、ALT改善率については、オリジナルの製剤が優れているという意見もある。

瀉血療法

血液中の鉄分はC型慢性肝炎の進展に影響していることが明らかになっている。すなわち、細胞内の鉄蓄積増加に伴い、自由鉄が増加し、この鉄がフェントン反応によってフリーラジカルを産生し、細胞傷害、DNA傷害を起こすとされている。そこで、鉄欠乏性貧血を人為的に作り出し、肝臓における過剰な鉄を赤血球造血に動員して、結果として肝臓での鉄含有量を減少させることを目的として瀉血療法が考案された。具体的には1回200 ml/週を、約3カ月を目途にヘモグロビン値で11 g/dl、もしくはフェリチン値を10 ng/ml以下となるまで瀉血を行う。続いて維持瀉血期間として、ヘモグロビン値、フェリチン値を上記程度に維持するよ

【表1】強力ネオミノファーゲンC(SNMC)注は肝発癌のリスクを低下させる(文献4より抜粋)

因子	カテゴリー	リスク比 (95% CI)	p
線維化 レベル	F1	1	
	F2~3	2.94(1.20~7.21)	0.018
	F4	9.21(3.73~22.8)	<0.001
性別	1:女性	1	
	2:男性	2.80(1.35~5.81)	0.006
SNMC注 の有無	1:no	1	
	2:yes	0.49(0.27~0.86)	0.014

342名の慢性C型肝炎患者のうち、SNMC投与を行った群での肝発癌率は5年で13.3%、10年で21.5%、非投与群では5年で26%、10年で35.5%であった。比例ハザードモデルを用いた解析では、SNMC注射の有無が有意に発癌率を低下させる要因として抽出された。

うに1~3カ月間隔で200 mlの瀉血を行う。鉄欠乏状態を維持するためには鉄制限食の摂取を持続する必要もあり、鉄の1日摂取量6 mg以下を目標とした鉄制限を継続するよう指導する。瀉血療法の効果については、本邦を中心にいくつかの研究が報告されているが、大規模無作為抽出試験(randomized controlled study: RCT)が行われたものは少ない。2004年にYanoらが行ったRCTでは、3カ月の瀉血継続によって38.1%の患者にALT値の改善が認められ、非施行群に比べ有意差があったとしている⁵⁾。

おわりに

前述のように、ALT値が低ければ低いほど、肝発癌率は低率であるという臨床データが蓄積されてきた。ALT値を極力低値に改善し、その状態を維持する必要がある。よって、日常診療上、軽度の肝機能検査値の異常がみられても、ウルソ錠®やSNMC、瀉血などを使用し、積極的に正常値以下に改善させることが肝癌撲滅の道へつながる。また、健康診断などで肝機能異常(ALT, AST, γ -GTP)を指摘された際、判断が難しい場合は肝臓専門医に一度相談されることを勧める。これは重要な病診連携である。

肝疾患診療におけるネットワークを構築することが今や重要な課題となっている。

文献

- 1) Omata M, et al : A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. Gut 56 : 1747-1753, 2007
- 2) Tarao K, et al : Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14 : 164-169, 2005
- 3) Iino S, et al : Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. Hepatol Res 19 : 31-40, 2001
- 4) Ikeda K, et al : A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C : A cohort study of 1,249 patients. Dig Dis Sci 51 : 603-609, 2006
- 5) Yano M, et al : A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C : A multi-center, prospective, randomized, controlled trial in Japan. J Gastroenterol 39 : 570-574, 2004

“考える検査”を力強くサポートする、全医療関係者必携の検査値判読マニュアル



臨床検査データブック 2009-2010

監修 高久史磨

編集 黒川 清／春日雅人／北村 聖

大好評の「2007-2008」年版に続いて、読者の要望を可能な限り紙面に反映し、新規保険収載項目の追加、項目の見直し、検査各論には新小見出し「検査目的」「推奨する総説」が加わるなど、盛り沢山の改訂。必要な検査と無駄な検査を見極める全医療関係者必携の検査値判読マニュアルが、さらに強力になって登場。“考える検査”をサポートする1冊。

●B6 頁1016 2009年 定価5,040円(本体4,800円+税5%) [ISBN978-4-260-00729-0]
消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

【販売部】TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

当サイトはこちら



IFN無効例に対する治療

—線維化伸展の抑制・発癌の抑制をめざして—

池上 正・松崎靖司

東京医科大学茨城医療センター消化器内科/いけがみ・ただし まつざき・やすし

はじめに●

C型肝炎患者ではHCVウイルスの排除が可能であり、これにより肝硬変への伸展、あるいは肝発癌のリスクが明らかに減少する。前項までに述べられたように、抗ウイルス薬の発達、あるいは併用薬剤や投与方法の工夫により、C型肝炎では10年前と比較すると飛躍的にSVR率が向上している。今後新たな薬剤が次々に市場に投入される予定とされており、さらに治療効果は改善していくものと考えられる。しかし一方で、さまざまな理由でこれらの治療法の恩恵に預けられない患者群がいまだに存在する。現段階で最も問題になるのは、線維化が進行しつつあり、近い将来肝癌の超ハイリスク群に移行していくと思われるグループであり、年齢的には60歳代後半からの患者の多くがこれに属している。これらの患者は現行のIFN治療によっても、①すでに進行した線維化があり、このため治療抵抗性が存在する、②薬剤の耐容性が若年群に比較して低い、などの理由によりSVRに至らないことが多く、数年後に投入が予想される新規薬剤を待機するような時間的余裕もないことが多い。したがってこれらの患者の肝硬変への伸展を抑制し、さらには発癌を抑制することは臨床医としては差し迫った課題であるといえ、実際に多くの臨床医の頭を悩ませている問題だと思われる。本稿では、IFN無効例に対して現在行われている治療、特に線維化伸展や肝発癌抑制を視野に入れたものについて解説する。B型肝炎については、抗ウイルス薬の登場によりIFN無効例についての問題が比較的少なくなってきた。本稿ではC型肝炎患者に関する治療に絞って述べることにする。

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン●

本特集の最初の項にもあるように、2008年度

版のC型肝炎治療ガイドラインでは、「再治療に関しては、初回治療の無効の要因を検討し、治療目的の治療か、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」と明記している。これは、65歳以上で、肝硬変のない患者については、ALT値が正常値以下に低下している症例($ALT \leq 40$)では、そうでない患者($ALT \geq 41$)に比べ明らかに肝疾患の進行、肝発癌のリスクが低かった、といういくつかの後ろ向き調査の結果を根拠としている。また、初回IFN無効例への再投与はIFN+リバビリン併用療法が治療の基本であるが、リバビリン併用療法の非適応例、無反応例ではIFNの長期投与が望ましい、としている。さらに、IFN非適応例およびIFNでALT値の改善が得られない症例は、肝臓保護剤(強力ミノファージェンC、ウルソデオキシコール酸)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせで治療することを推奨している。

以前IFN投与を別の医療機関で受けながら効果が得られなかった、として新たに受診した患者については、前回治療にどのような方法が用いられたのか、投与中止に至った場合はどのような理由で、といった内容を詳細に把握することが必要なため、詳しく投与歴を聴取すべきで、ときには前医療機関への問い合わせも必要になることもある。

IFN少量長期投与●

IFN投与後、SVRに至らなかった場合でも、長期間にわたり生化学的に軽快、すなわちALT正常化に至る症例が存在することが示されており、これらの症例では肝発癌のリスクが低下することが明らかになってきた。さらに、ランダム化された試験ではないものの、通常のIFN治療

- IFN 無効の要因(治療方法, 副作用, ウイルス側因子など)を検討する.
- IFN 無効例に対して, 進展(発癌)予防を目指した治療法を選択する.
- 肝機能正常化を目指した IFN 長期投与により HCC の発生率が低下する.

後, ウイルス消失がみられなかった症例に対して, 2 年以上にわたり天然型 IFN α の投与を受けた群では, IFN 投与を受けなかった群に比べて有意に HCC の発生が低下したとする報告がある¹⁾.

一方, 2008 年に米国で発表された HALT-C スタディは, PEG-IFN α -2a+リバビリン投与を行ったが反応の得られなかった患者 1,050 名を, ランダムに PEG-IFN α -2a 90 μ g 投与群(n=515)と非投与群(n=533)に割付け, 3.5 年間の観察期間として, 線維化の進行や, 肝発癌についてフォローした²⁾. IFN 投与群では, 有意な ALT の低下や, HCV-RNA 量の低下, 肝組織上の壊死性変化の減少がみられたが, 臨床予後ならびに線維化に関しては有意な抑制効果が得られず, PEG-IFN α -2a の長期投与を推奨できる治療法とは認めがたい, と結論づけている. わが国を中心として報告された IFN 長期投与のメリットについて主張した論文の多くは, ランダム化されていない後ろ向き研究がほとんどであり, 臨床試験としては HALT-C に及ぶインパクトはないかもしれない. しかし, HALT-C では観察期間が 3.5 年間で比較的短期間であり, 5~10 年後といった長期間での肝発癌抑制効果について不明であること, またこのトライアルに参加した患者の多くが肝硬変症例であったことなどから, 結論とするには尚早であるように思う. 今後肝硬変症例を含めたインターフェロン長期投与療法の臨床予後に対する効果については, 前向きの研究が進むと思われ, 日本発のエビデンスが示されることが cost-benefit 追求の点からも期待される.

臨床レベルでは, 天然型 IFN α の自己注射が保険診療上認められるようになり, ALT 正常化を目指した投与がより行いやすくなった. 通常は 600 万単位を連日, もしくは隔日で使用開始し,

ALT 値の推移および血球系の副作用などをみながら, 投与量, 投与期間を調節する. 投与期間については一定の見解がなく, 年余にわたる投与を継続する患者も多い. ただし, 保険診療上は, 肝細胞癌患者には IFN 投与は認められていないので, いったん HCC が発生したのち, IFN 投与を継続するには, 治療により HCC がコントロールされていることが前提となる.

いわゆる肝庇護療法●

ウイルス排除のみでなく, ALT 改善効果も IFN 長期投与によって望めないとき, すなわち広義の IFN 無効例といってよいと思うが, いわゆる肝庇護療法により可能な限り ALT を正常値に近づける工夫が必要とされる. それぞれの単独使用により ALT が著明に改善する症例もまれに経験するが, 通常はいくつかの方法を組み合わせることが多い. ガイドラインにおいて示されている, ウルソデオキシコール酸, 強力ミノファゲン C, 瀉血療法について概説する.

1. ウルソデオキシコール酸(ウルソ)

胆汁酸製剤であるウルソは, 日本で開発され, 胆石溶解剤として臨床応用されたのを皮切りにして, 現在では原発性胆汁酸肝硬変や肝内胆汁うっ滞などの疾患の治療薬として世界中で広く用いられている. 慢性 C 型肝炎についても 1980 年代から使用が開始され, ALT 値の低下が期待できる薬剤として現在保険収載されている. 同製剤の作用機序については諸説があるが, 胆汁成分中の胆汁酸組成を変化させること, すなわち, 疎水性が強い, 言い換えれば細胞膜障害性の強い胆汁酸組成を比較的疎水性の弱いウルソデオキシコール酸を加えることによって変化させ, 細胞障害性を低下させることがその本質であるとする考えが一般的である³⁾. したがって, 投与量についても,