

一方、ウイルス排除が困難な症例では、肝炎の鎮静化を目的とした治療が適応となる。

C. 肝底護療法

ウイルスの排除を目的とした抗ウイルス療法の適応でないALT変動を伴う慢性肝疾患に対しては、肝炎の鎮静化をめざした治療により肝線維化の進展抑制と肝発癌の抑止を図る。この目的のためにインターフェロン少量長期療法が行われる。また肝底護療法もALTの低下を目的に行われ、これにはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸や小柴胡湯等が用いられることが多い。グリチルリチン製剤投与中は、低カリウム、浮腫に注意する。小柴胡湯は、肝硬変患者、インターフェロン投与患者には使用しない。

D. 肝硬変かどうかの判定

肝硬変は、さまざまな慢性肝疾患の終末像であり、高度の線維化、肝小葉構造の破壊とびまん性の再生結節の形成が特徴である。診断の確定には、肝生検や画像診断も含めて肝硬変か否かの目安として血小板数10万/μL以下(表5)、AST>ALTのトランスアミナーゼの変動が参考になる。C型肝炎においては、図7に示した実用的判別式を用いて約90%の精度で診断が可能である。

肝硬変の場合は、代償期か非代償期かの判別を行う。肝硬変の程度の判定には、臨床上的病態を総合判断するChild-Pugh分類が有用である(表6)。さらに予後を大きく変える食道静脈瘤や肝細胞癌の有無を検索する。特に肝細胞癌は、進展度に応じて発癌率が増加する(表5)ので、病気に応じたフォローアップが必要である(後述の慢性肝疾患のフォローアップ参照)。

表5 肝疾患の進展と血小板数, 推定発癌率

病期	新犬山分類	血小板数	推定発癌率
慢性肝炎	F1	18万/μL	0.5%
	F2	15万/μL	1-2%
	F3	13万/μL	3-5%
肝硬変	F4	10万/μL以下	7-8%

$$Z = 0.124 \times [\text{グロブリン} (\%)] + 0.001 \times [\text{ヒアルロン酸} (\mu\text{g/L})] - 0.075 \times [\text{血小板数} (\text{万}/\mu\text{L})] - 0.413 \times [\text{性別男}=1, \text{女}=2] - 2.005$$

Z < 0 ⇒ 慢性肝炎
Z > 0 ⇒ 肝硬変

図7 C型肝炎における慢性肝炎と肝硬変の実用的判別式

表6 Child-Pugh分類

Score	1	2	3
肝性脳症	0	軽度 (I-II度)	昏睡 (III度以上)
腹水	なし	軽度	中等度
T. Bil	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Alb	>3.6 g/dL	2.8-3.5 g/dL	<2.7 g/dL
PT	>80%	50-80%	<50%

Child 重症度 A : 5-6点, B : 7-9点, C : 10-15点

E. 肝硬変に対する治療

1) B型肝硬変

拡散アナログ製剤投与でHBV-DNAを低値に保ちAST, ALT値の正常化を目指す。

2) C型肝硬変

ウイルス排除を目的とした抗ウイルス療法を行う場合、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が第一選択であるが、天然型インターフェロン単独療法や、ジェノタイプ1b、高ウイルス以外ではIFN-βも適応となる。これらインターフェロンを中心とした治療は代償性肝硬変に対して行い、非代償性肝硬変では行ってはならない。

3) 非ウイルス性肝硬変およびウイルス性肝硬変に対する抗ウイルス療法以外の治療

a. 肝底護療法

b. 分岐鎖アミノ酸製剤: Alb 3.5 g/dL以下の非代償性肝硬変に対して投与する。肝予備能低下の予防と肝発癌抑止に効果がある。T-Bil 3.0 mg/dL以上の高度な肝硬変、肝性脳症III度以上、著しい蛋白合成障害の場合は使用できない。

c. 瀉血療法 (C型肝硬変のみ): Hb 11 g/dL以下、血清フェリチン値 50-100 μmol/L以下を目標に行う。

F. 肝腫瘍性病変に対する検査

肝腫瘍性病変のスクリーニングには腹部USが簡便であり有用であるが、ウイルス性肝硬変などの肝発癌の超高危険群などでは年1-2回の造影CTまたは造影MRIによるスクリーニングも併用するのが望ましい。肝腫瘍性病変が疑われる場合は、造影CT、造影MRIを用いたdynamic studyおよび造影超音波検査を行う。これらと場合によっては腹部血管造影下CTを含めた総合画像診断で肝腫瘍の診断と生物学的悪性を評価する。

腫瘍マーカーAFP, PIVKA-IIの測定は肝細胞癌の診断に有用であるが、AFPは肝硬変など肝臓の再生を伴う病態においても数百ng/mL程度までは上昇することがある。継続的な上昇の有無や、AFPレクチン分画の測定が有用である(表7)。CEAやCA19-9は、胆管細胞癌や大腸癌の転移で上昇することがある。

総合画像診断などで診断がつかない場合は、腫瘍生検を検討する。肝腫瘍性病変を認めた場合の鑑別診断や、悪性腫瘍が疑われる場合の検査・治療は肝臓専門医にコ

検査値
アブローラ

症候
心臓

症候
循環器

症候
呼吸器

症候
消化器

症候
血液

症候
腎臓・泌尿

症候
神経

疾患
神経

疾患
呼吸器

疾患
循環器

疾患
消化器

疾患
腎臓・泌尿

疾患
内分泌

疾患
代謝・免疫

疾患
乳腺・女性学

疾患
血液・造血

疾患
呼吸・結合

付録

表7 肝癌の腫瘍マーカー

<ul style="list-style-type: none"> AFP <ul style="list-style-type: none"> 最も一般的な肝細胞癌のマーカー。 肝炎、肝硬変でも非特異的に上昇(特異性が低い)。 経時的に右肩上がりに上昇する場合には肝細胞癌の可能性が高い。 AFP-L3分画 <ul style="list-style-type: none"> AFPの糖鎖構造をレクチン親和性で分類した検査法。 L3分画が肝細胞癌に特異的に産生される。 PIVKA II <ul style="list-style-type: none"> Vitamin K欠乏により出現する異常な prothrombin。 進行した肝細胞癌や、門脈内浸潤に伴い上昇する。 ワーファリン服用者では非特異的に上昇する。
--

表8 慢性肝疾患のフォローアップに最低限必要な検査

病態	検査項目	頻度
慢性肝炎	T-Bil, PT, AST, ALT, γ -GT, アルブミン, 総コレステロール, 血小板数, AFP, PIVKA-II	1回/1-3か月
	腹部超音波検査	2-4回/年
肝硬変	T-Bil, PT, AST, ALT, γ -GT, アルブミン, 総コレステロール, 血小板数, アンモニア, AFP, PIVKA-II	1回/1-2か月
	腹部超音波検査	3-4回/年
	腹部CTもしくはMRI(dynamic studyが望ましい)	1-2回/年
	上部消化管内視鏡	年1回以上

表9 インターフェロン投与中の検査

検査項目	頻度
AST, ALT, γ -GT等肝機能検査	4週間に一度以上
CBC	投与開始後1週間は週2回投与開始後8週間は毎週その後は2-4週間に一度
AFPまたはPIVKA-II	月に一度
甲状腺機能(FT3, FT4, TSH)	12週間に一度
FBS, HbA1C	2-3か月に一度(糖尿病, 耐糖能異常の場合は月に一度, 血糖値は月1回以上状態に応じて確認)
腹部超音波検査	2回/年

ンサルトすることが望ましい。

慢性肝疾患のフォローアップ

慢性肝疾患は、肝硬変への進展、肝細胞癌の発生、食道静脈瘤の発生に注意してフォローアップを行う。特にウイルス性肝炎、肝硬変からは肝細胞癌の発生頻度が高い。表8にフォローアップに最低限必要な検査を示す。

治療中の副作用チェックと注意など

インターフェロン導入時：血液生化学検査、画像診断を行い肝硬変でないことを確認するとともに肝細胞癌の有無をチェックする。CBC、甲状腺機能、糖尿病の有無、高血圧の有無、胸部X線検査、眼底検査も行う。
インターフェロン投与中：投与中の副作用チェックは、表9に示す。咳が続く場合は、間質性肺炎に注意し胸部X線検査、KL-6の測定を行う。インターフェロン投与中は2-3か月ごとに眼底のチェックを行うことが望ましい。

核酸アナログによる治療中：エンテカビルやリバビリ

ンなど核酸アナログ投与は、妊婦、妊娠の可能性のある女性、授乳中、パートナーが妊娠する可能性のある男性には、催奇形性の可能性あり投与できない。

参考文献

- 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009年版. 日本肝臓学会編. 金原出版.
- 平成23年厚生労働省科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) 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 研究報告書.
- Asahina, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2010; 52: 518-27.
- Tateyama M, et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol 2011; 46: 92-100.

(朝比奈靖浩)

平成 24 年 12 月 20 日 第 1 版印刷

平成 24 年 12 月 25 日 第 1 版発行

臨床検査のガイドライン
JSLM2012
検査値アプローチ／
症候／疾患

編 集

日本臨床検査医学会 ガイドライン作成委員会

制作・発売

株式会社 宇宙堂八木書店

<日本臨床検査医学会> 事務局

〒 101-0052 東京都千代田区神田小川町 2-2 UI ビル 2 階

TEL 03-3295-0351 FAX 03-3295-0352

e-mail office@jslm.org

本誌に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信
に関しては、個人または施設内の教育研修の目的での使用を除き、日本臨床検査医学会の承
諾を得て下さい。無断で行いますと損害賠償、著作権法の罰則の対象となる場合があります。

感度と特異度からひもとく

感染症診療の Decision Making

[編集] **細川直登**

亀田総合病院
総合診療・感染症科部長、
臨床検査科部長

文光堂

3. 抗原・抗体検査 C. ウイルス

C型肝炎ウイルスマーカー

① アウトライン

● C型肝炎の診断に用いられる検査

検査法	測定物質	検査目的
HCV抗体検査 (第3世代)	HCVに感染した宿主が作る抗体を測定	・HCV感染状態のスクリーニング
HCVコア抗原	HCV粒子を構成するコア粒子の蛋白を直接測定	・HCV抗体低～中力価陽性者の二次検査 ・抗ウイルス療法の効果予測 ・抗ウイルス療法中のHCVモニタリング ・急性肝炎の迅速診断
核酸増幅検査	血中に微量に存在するHCVゲノム(HCV-RNA)をリアルタイムPCR法により増幅し測定	・HCVの最終的存在診断 ・抗ウイルス療法の効果予測 ・抗ウイルス療法中のHCVモニタリング

1. HCV抗体検査(第3世代)

現在認可を受けて市販されている各種のHCV抗体検査(第3世代)の試薬を用いた場合、真の意味での偽陽性反応と偽陰性反応はほとんどない。

C型肝炎ウイルス(HCV)は、直径55～57nmの球形をしたRNA型のウイルスで、ウイルスゲノムとこれを包んでいるヌクレオカプシド(コア粒子)、およびこれを覆う外殻(エンベロープ)から成り立っている。HCVゲノムは、構造蛋白としてコア蛋白とエンベロープ蛋白(E1, E2/NS1)を、非構造蛋白としてNS2, NS3, NS4, NS5をコードしている。HCV抗体とは、HCVのコア粒子に対する抗体(HCVコア抗体)、エンベロープに対する抗体(E2/NS-1抗体)、非構造蛋白に対する抗体(NS抗体:C100-3抗体, C-33c抗体, NS5抗体など)のすべてを含む総称である。

HCV抗体検査は、HCV抗体測定系で用いられるHCV抗原の種類の数により第1世代から第3世代までである。現在用いられている、第3世代HCV抗体検査はHCV感染診断のスクリーニングに用いられる。なお、これらHCV抗体は中和抗体ではないため、HCVに対する宿主の防御免疫を示すものではない。

2. HCV コア抗原検査

HCVのコア粒子の表面を構成する蛋白がHCVコア抗原である。HCVコア抗原は、エンベロープに覆われておりHCV粒子の内部に存在することと、血清中にはHCVコア抗体が多量に存在することから、HCVコア抗原の検出にはHCV粒子とコア抗体をペプチドに分解する前処理が必要である。検体(血清)を前処理した後にHCVのコア抗原を酵素抗体法(EIA法)や免疫化学発光法などの手法を用いて検出する方法がHCVコア抗原の検査法である。本法は、簡便で安価である上、血清中のHCVの存在の有無を直接知ることができ、感度に優れ、コア抗原量はウイルス量と相関するため定量性がよい。単位はコア抗原量を分子数に換算したf(femto= 10^{-15})molを用いる。1fmol/Lは約HCVゲノム100copy/mLと考えるとわかりやすい。HCVコア抗原検査は、①肝炎ウイルス検診(HCV抗体低〜中力価陽性者の二次検査に使用)、②インターフェロン療法の効果予測(高ウイルス量域まで測定可能)、③抗ウイルス療法中のHCVモニタリング(ダイナミックレンジが広い)、④急性肝炎の迅速診断(短時間で結果が得られる)において有用である。

3. 核酸増幅検査(HCV)

polymerase chain reaction (PCR)を用いてHCVの標的とするゲノムの一部を試験管内で約1億倍に増やして検出する方法で、検体(血清)の中に存在するごく微量のHCVゲノムすなわちHCV RNAをきわめて高感度に検出可能な方法である。現在はリアルタイムPCR法が用いられており、HCVの検出法としては最も感度が高いためHCVの最終的存在診断として用いられる。またHCVは1粒子あたり1分子(1コピー)のHCV-RNAをゲノムとして内包しているため、リアルタイムPCR法を用いてHCV-RNAのコピー数を測定することでウイルス量が定量できる。本法はその感度のみならず定量性にも優れるため抗ウイルス療法を行う際の抗ウイルス効果の予測や、治療中のHCVモニターおよび最終的治療効果の判断に用いられる。

② 診断と見極めのポイント

1. HCV感染の診断

HCV感染の診断やスクリーニングには、通常まずHCV抗体検査を実施する。「HCV抗体陽性」は、「現在のHCVの感染(HCVキャリア)」または「過去のHCV感染の治癒(感染の既往)」を意味する。したがって、HCV感染の診断には両者を適

切に区別する必要があり、HCV抗体検査に加えHCVコア抗原検査や核酸増幅検査を組み合わせて判断する。

HCVキャリアでは、抗原刺激に常にさらされているため、HCV抗体は「高力価」陽性となることが多い。一方、C型急性肝炎の自然治癒例や、HCVキャリアであった人がインターフェロン治療などにより、HCVが体内から完全に排除されて治癒した症例では、年単位の経過でHCV抗体は「中力価」～「低力価」陽性へと低下する。ただし、抗体産生能力には個人差があることから、HCVキャリアでもHCV抗体「中力価」陽性や「低力価」陽性となることがある。

一般に、HCV抗体検査では、cut off index 1.0以上が陽性と判断される。高力価陽性 (cut off index 50以上) の場合は、ほぼ100%ウイルス血症を認めるが、反対に4.0未満の低力価陽性の場合はウイルス血症を認めないことが多い。したがって、特に中・低抗体価 (cut off index 50未満) の場合は、HCVコア抗原検査または核酸増幅検査を実施し、これらで陽性と判定されればHCV感染状態と診断する。ただし、HCVコア抗原検査と核酸増幅検査では後者の方が高感度であるため、HCVコア抗原検査で感度以下と判定された場合では、さらに核酸増幅検査でHCV-RNAの有無を判定する必要がある。

2. C型肝炎ウイルス検診

わが国では、C型肝炎ウイルス検診が行われており、肝炎検診で用いられている肝炎スクリーニング検査のアルゴリズムを図1に示す。一般に、下記に示す者はHCV感染の可能性が通常より高いと考えられるため、HCV検査を受けることが推奨されているが、これらのリスクを有しない人でもHCVキャリアであることが多いため注意を要する。

- 1) 平成4(1992)年以前に輸血を受けたことがある(出産時を含む)人
- 2) 長期に血液透析を受けている人
- 3) 輸入非加熱血液凝固因子製剤を投与されたことがある人
- 4) 3)と同等のリスクを有する非加熱凝固因子製剤を投与されたことがある人
- 5) フィブリノゲン製剤(フィブリン糊を含む)を投与されたことがある人
- 6) 大きな手術を受けたことがある人
- 7) 臓器移植を受けたことがある人
- 8) 薬物濫用者、入れ墨(タトゥー)をしている人
- 9) ボディピアスを施している人
- 10) その他(過去に健康診断などで肝機能検査の異常を指摘されているにも関わらず、その後肝炎の検査を実施していない人など)

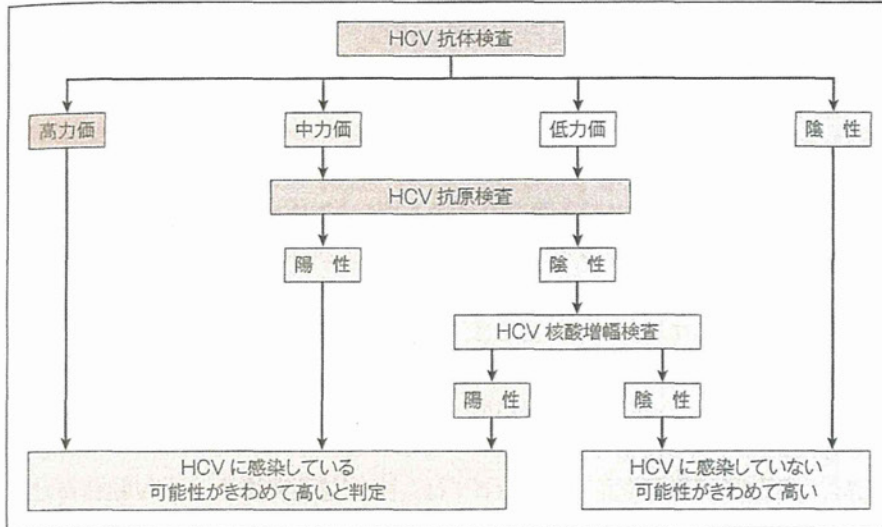


図1 肝炎ウイルス検診の診断アルゴリズム

3. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法の治療効果予測

インターフェロンなどによる抗ウイルス療法による治療効果は、血中のHCV量が少ない方がより効果が高いとされる。このため抗ウイルス療法を考慮するにはHCVコア抗原検査または核酸増幅検査によるHCV定量検査を実施し、治療効果を予測し治療方針を決定する。

4. C型慢性肝炎抗ウイルス療法の治療効果判定

インターフェロンなどによる抗ウイルス療法中には血中HCV量は動的に変化することが知られている¹⁾。この治療中のHCV動態をモニターすることで治療効果が予測でき、それに基づいて治療法の最適化が行われている。HCV動態のモニターには、高感度で定量性の高いHCV検査法が必要でありHCVコア抗原検査法やリアルタイムPCRによるHCV核酸増幅検査が用いられる。治療早期の血中HCV量の減衰が早く、血中HCV-RNAが早く陰性化する症例ほど最終的治療効果が高い。

また、抗ウイルス療法によりHCVが排除されC型肝炎が治癒したか否かの判定には、リアルタイムPCR法によるHCV核酸増幅検査を用いる。すなわち、抗ウイルス療法終了後6ヵ月時点でのHCV-RNAの陰性で判定される。ちなみに、抗ウイルス療法による治癒後ではHCV抗体は「高力価」陽性のことが多く、年単

位の経過を経て抗体価は徐々に低下する。

③悩ましいときの次の一手

1. HCVの急性感染

HCV感染直後では、HCVの感染状態でもHCV抗体が陰性のことがある。一般にHCV感染からHCV抗体陽性となる期間(HCV抗体のウィンドウ期)は約3ヵ月である。したがって、C型急性肝炎のHCV抗体陽性率は発症時で50～70%、3ヵ月後は約90%である。わが国では、新規のHCV感染の発生が少なくなってきたが、HCV抗体陰性でもHCVの急性感染を疑った場合は、核酸増幅検査でHCV-RNAを測定し診断する必要がある。なお、HCV感染からHCV-RNA陽性となる期間は約23日である。

また、血液透析患者や免疫不全患者では、HCV感染状態でもHCV抗体が陰性のあることがあるので注意を要する。

2. HCV感染状態と診断されたときのさらなるウイルス学的検査

HCV抗体検査やHCVコア抗原および核酸増幅検査でHCV感染状態と判定された場合には、治療適応や治療方針の決定のために、専門医によりさらなるウイルス学的検査が行われる。

1) HCVゲノタイプ検査

HCVは6つのゲノタイプと、さらにそれぞれサブゲノタイプに分かれる。HCVゲノタイプの違いにより抗ウイルス療法の治療成績が異なるため、治療方針を決定するためにゲノタイプの同定検査がきわめて重要である。わが国には、ゲノタイプ1b、2a、2bが存在し、頻度は1bが70%、2aが20%、2bが10%を占める。インターフェロンの感受性は、ゲノタイプ2a>2b>1bの順に高い。

2) セロタイプ

NS3およびNS4領域の抗原であるC14-1およびC14-2抗原を用いたELISA法により測定し保険適用がある。一般的にセログループ1はゲノタイプ1に、セログループ2はゲノタイプ2に相当する。したがって、インターフェロンの感受性はセログループ2の方がセログループ1に比し高い。

3) NS5A変異

HCVゲノタイプ1bにおいて、HCV遺伝子の非構造領域であるNS5Aの後半部に存在するアミノ酸コドン2,209～2,248の40アミノ酸の変異数がインターフェロン療法の治療効果と密接に関連しており、インターフェロン感受性決定領域

(interferon sensitivity determining region : ISDR) と名づけられている^{2,3)}。ゲノタイプ 1b のプロトタイプである HCV-J と比べて、ISDR にアミノ酸変異を多く認めるほどインターフェロンの治療効果が高い。ISDR の変異数は直接塩基配列決定法によって測定される。

4) HCV コア変異

HCV ゲノタイプ 1b において、HCV 遺伝子の構造領域であるコア遺伝子のアミノ酸コドン 70 番と 91 番のアミノ酸変異がインターフェロン療法の治療効果と密接に関連していることが知られている⁴⁾。コア 70 番や 91 番にアミノ酸変異を認める変異型の HCV は、変異を認めない野生型の HCV に比し、インターフェロン抵抗性である。

5) 宿主の IL28B 遺伝子近傍の 1 遺伝子多型 (SNP)

宿主の 19 番染色体上に存在しインターフェロンλをコードしている IL28B 遺伝子の近傍に存在する SNP が、インターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果や HCV 急性感染時における自然排除に、きわめて強く関連していることが最近発見された^{5~7)}。したがって、HCV キャリアと診断され抗ウイルス療法を考慮する際には、患者の同意を得た上で測定されることがある。

●参考文献●

- 1) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al : A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. *Hepatology* 2001 ; 34 : 377-384
- 2) 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 : 224-230
- 3) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 77-81
- 4) 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 : 372-380
- 5) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009 ; 10 : 1105-1109
- 6) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009 ; 461 : 399-401
- 7) Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al : Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009 ; 461 : 798-801

(朝比奈靖浩)

2章

3
抗体検査

インフォームド"コンセント
のための
図説シリーズ

肝炎ウイルス -B型・C型

熊田 博光 編

虎の門病院分院長兼肝臓センター長

Ⓜ 医薬ジャーナル社

informed consent

Ⅱ. C型肝炎

3. C型肝炎の経過と予後

C型肝炎ウイルスの感染

C型肝炎ウイルスは血液や体液を介して感染するとされ、食べ物などから経口感染することはありません。主に過去の輸血や血液製剤の投与などがきっかけとなっていることが多く、その他、鍼治療、刺青、注射の回し打ちなどが原因として挙げられます。性行為感染や母子感染は比較的少ないといわれています。しかし、感染者の中には感染の原因がはっきりとしない場合も多くみられます。C型肝炎は自覚症状に乏しいため感染している本人も気づかないことも多いことから、身に覚えのない人でも一度は感染しているかどうかの検査をした方がよいといわれています。

C型肝炎ウイルス感染の危険性がある人

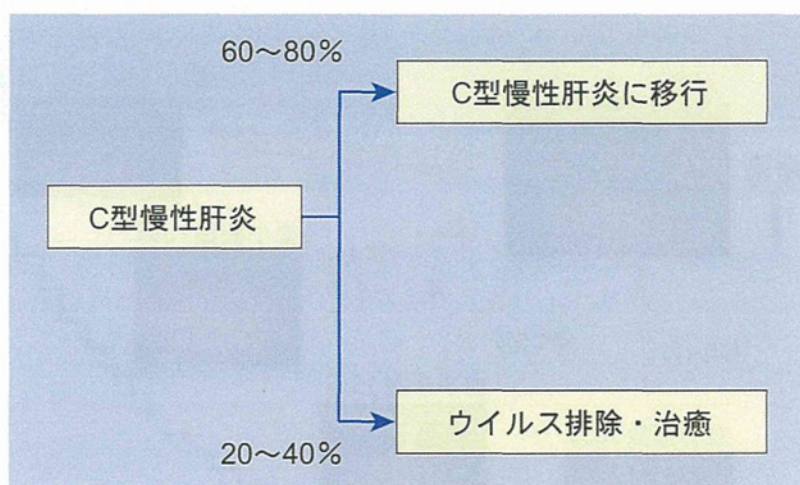
- ・ 1992年以前に輸血や大きな手術を受けたことがある人
- ・ 過去に肝機能異常を指摘されたことがある人
- ・ 1994年以前にフィブリノゲン製剤を投与されたことがある人
- ・ 透析患者
- ・ 頻回の経皮的曝露の危険がある人（鍼、刺青、麻薬常習など）
- ・ HIV感染者
- ・ C型肝炎ウイルス感染者の家族歴を有する人*

*ただし、母児感染は4～10%、夫婦間感染は0～0.6%/年とされ低率です。

(筆者作成)

C型急性肝炎

C型肝炎ウイルスに感染すると、15～150日の潜伏期間のあと急性肝炎を発症し、ALTなどの肝機能の数値が上昇します。急性肝炎は自覚症状がないことが多いですが、時に倦怠感、食欲不振、黄疸がみられることがあります。C型肝炎ウイルスは60～80%の高い確率で慢性肝炎に移行するといわれています。C型肝炎ウイルスの感染が長引き慢性化が心配される場合、インターフェロン治療が行われることがあり、感染から6か月以内に開始されると90%近い確率でウイルスが消えるとされていますが、現在のところ保険適用はありません。



C型肝炎の慢性化率

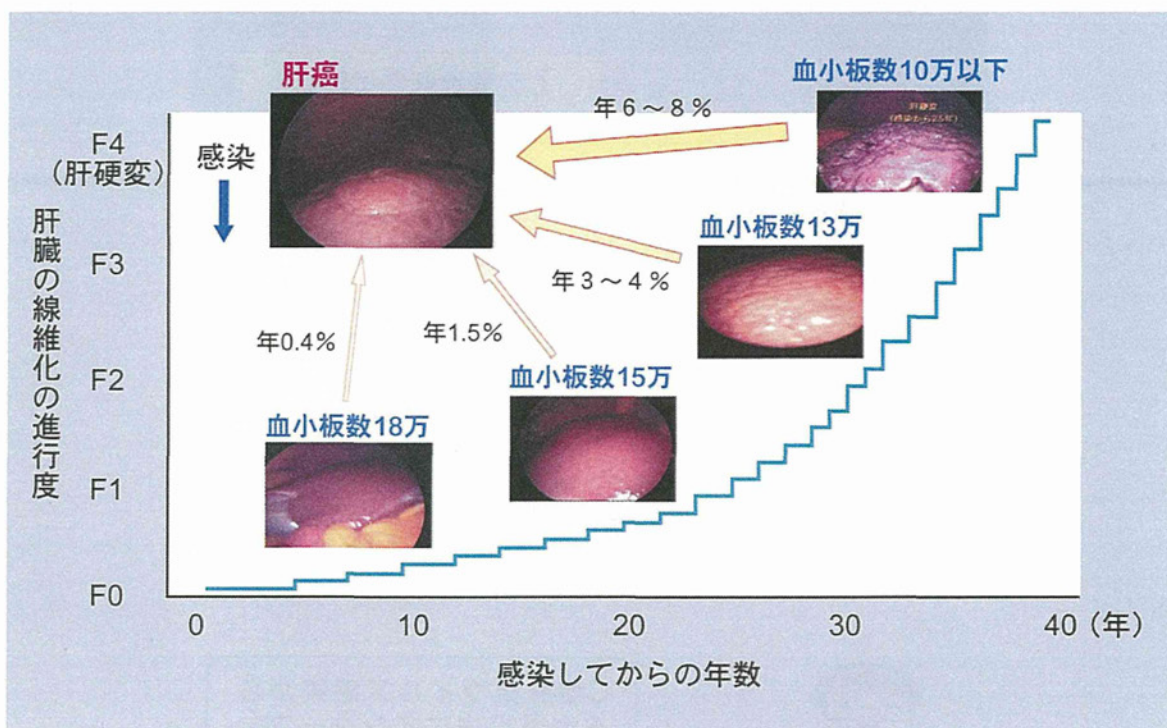
(筆者作成)



C型肝炎ウイルス感染から6か月以内にインターフェロン治療を行うと、90%近い確率でウイルスが消えるとされています。

C型慢性肝炎

先に述べたように、C型肝炎ウイルスに感染した場合、自然にウイルスが身体から消える割合は低く、60～80%の高い確率で慢性肝炎に移行するといわれています。いったん慢性化すると自然にウイルスが消えることは稀で、経過は緩やかですが徐々に進行し、20～30年で約10～20%の人が肝硬変となり、肝硬変になると1年間に100人中6～8人が肝細胞癌を発症します。肝臓の線維化(硬くなること)の進行速度は、年齢が進むほど(>50歳)速くなると考えられています。肝臓の線維化の進行とともに血小板が低下することが知られています。



C型肝炎ウイルスに感染してからの経過

(筆者作成)

肝臓の線維化が進む危険因子

表にあげる因子を有している患者さんは、肝臓の線維化が進む速度が速いことがわかっています。

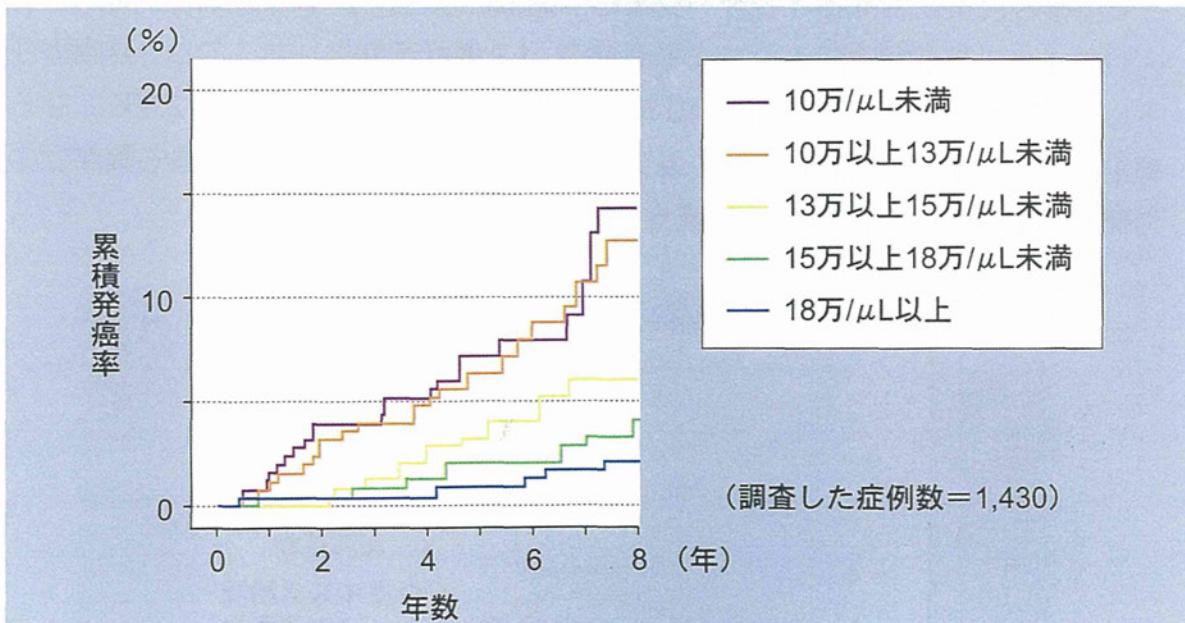
肝病変進展に関与する因子

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 持続的な血清 ALT 値の上昇 ・ 高齢あるいは高齢になってからの感染 ・ 男性 ・ 飲酒 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肥満, 糖尿病の合併 ・ 脂肪肝の合併 ・ B型肝炎ウイルスキャリアの合併 ・ HIV 感染合併 ・ 免疫抑制状態 |
|--|---|

(筆者作成)

血小板数と発癌率

血小板数が低い患者さんの方が肝臓の線維化が進行しており、発癌する割合が高いことがわかっています。



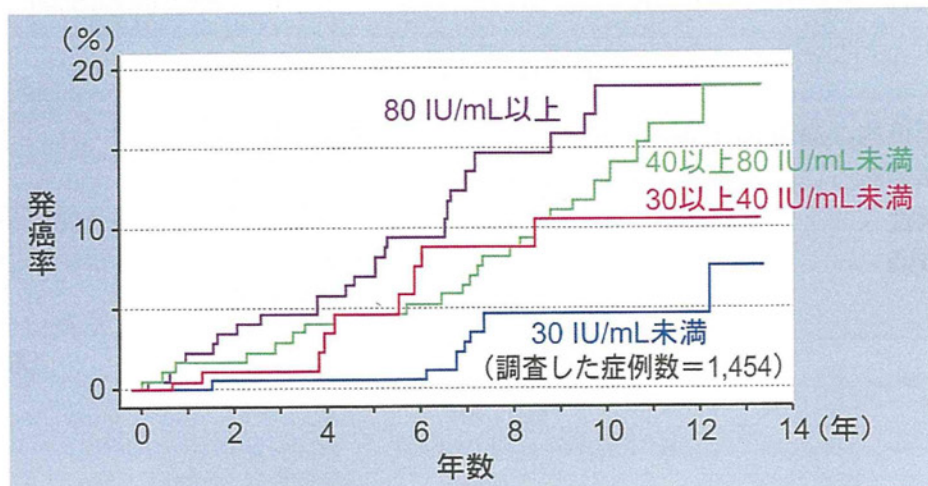
血小板と発癌率

血小板が低下すると発癌率が上がります。

(筆者作成)

血清 ALT と発癌率

肝臓の線維化の進行速度は、血清 ALT 値が高い方が速いとされています。また、血清 ALT の値が高い患者さんの方が発癌する割合が高いことがわかっています。



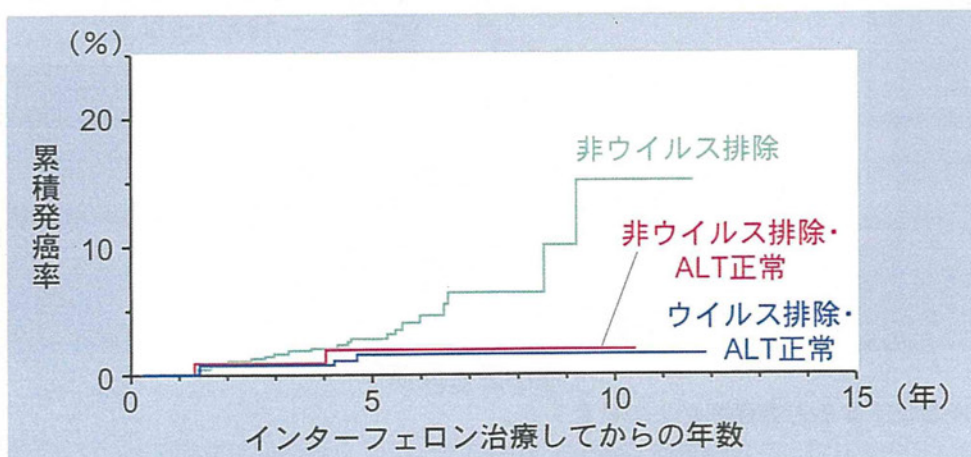
血清 ALT の値と発癌率

ALT 30 ~ 40 IU/mL でもかなり発癌します。

(筆者作成)

インターフェロン治療の効果と発癌率

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療により、ウイルス排除が達成された人やウイルス排除が達成されなくても血清 ALT 値が正常化した人では、発癌率が低下し、インターフェロン治療後 10 年間の発癌率はそれぞれ 1.5%、2.0%になると報告されています。反対に、ウイルス排除が達成されず、血清 ALT 値も異常値の人の発癌率は 15%と報告されています。

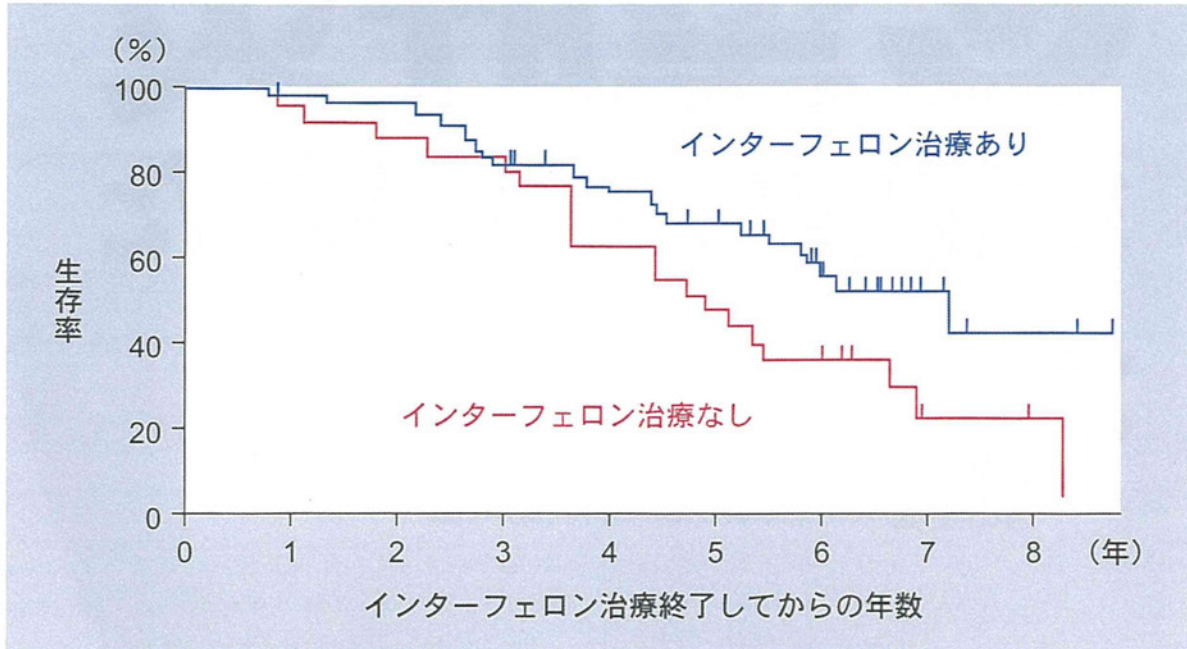


インターフェロン治療の効果と発癌率

(Ikeda K, et al : Hepatology 29 : 1124-1130, 1999 より引用改変)

肝癌発症後のインターフェロン治療について

肝癌を発症した後でも、肝癌を根治的に治した後のインターフェロン治療により、2回目以降の肝癌の再発率が減少し、また生命予後がよくなると報告されています。



肝癌根治後のインターフェロン治療と生存率

(Shiratori Y, et al : Ann Intern Med 138 : 299-306, 2003 より引用改変)

(朝比奈 靖浩)

最新!

C型肝炎 治療薬の使いかた

監修 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 院長

編集 芥田憲夫 虎の門病院肝臓センター 医長

齊藤 聡 横浜市立大学附属病院消化器内科 准教授

角田圭雄 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 講師

Peginterferon

Ribavirin

Telaprevir

 診断と治療社

第2章 C型肝炎治療のトピックス

D 肝発癌抑制を目指したインターフェロン療法

東京医科歯科大学消化器内科 / 同 大学院分子肝炎制御学 朝比奈靖浩

CHECK POINTS!

- ▶ IFN療法を行ってもHCVの排除が得られない難治例や、高齢などの理由により治療目的のIFN投与が不能な症例では、IFN少量長期療法による発癌抑制を目指した治療が適応となる
- ▶ IFN少量長期療法には、PEG-IFN α 、天然型IFN α および天然型IFN β などが用いられる
- ▶ うつ、うつの既往例に対するIFN療法には、天然型IFN β の使用が推奨される
- ▶ IFN療法後の発癌リスク因子には、IFN療法時の年齢、性別、肝線維化、肝脂肪化などがあげられる
- ▶ HCVの排除が得られなくても、IFN療法によりALTまたはAFPの低下が得られれば、発癌リスクを低下させられる可能性がある

I IFN単独療法の肝発癌抑制効果

インターフェロン(interferon: IFN)療法を行ってもC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)が排除できない症例や高齢などの理由により治療目的のIFN投与ができない症例では、IFN少量長期療法による発癌抑制を目指した治療が適応となる。IFN療法による肝発癌抑制効果については世界的にもわが国からの報告が多く、sustained virological response(SVR)(持続的ウイルス学的著効)が得られなくてもALTが正常化することで発癌リスクが低下することが報告されている¹⁾。

一方、海外では、Di BisceglieらがHALT-C trialを行い、ペグインターフェロン(peginterferon: PEG-IFN) α /リバビリン(ribavirin: RBV)併用療法の非SVR例におけるPEG-IFN α 少量維持療法の発癌を含む肝疾患関連イベントの抑制効果について、C型慢性

肝炎(chronic hepatitis C: CHC)の肝線維化進展例および肝硬変(liver cirrhosis)例1,050例からなるコホートを対象として、前向きに無作為比較検討した²⁾。その結果、経過観察3.8年の時点でいずれかのエンドポイントに至った症例は計157例であり、PEG-IFN α 少量維持療法群34.1%、無治療群33.8%と両群間に有意差を認めなかった(ハザード比(hazard ratio: HR): 1.01, 95%信頼区間: 0.81~1.27)。さらに、本コホートにおける発癌リスクも検討され、中央値4.6年(最長6.7年)の観察期間中、48例(4.8%)に肝発癌を認めたが、PEG-IFN α 少量維持療法群における累積5年肝発癌率は5.4%であり、無治療群5.0%との間に有意差はなかった($p=0.78$)³⁾。したがって、この段階ではPEG-IFN α /RBV併用療法の非SVR例におけるPEG-IFN α 少量維持療法には、肝疾患関連イベント全体および肝発癌に対する抑制効果はないと結論された。

しかし最近、LokらによりHALT-C trialの追跡結果が報告された⁴⁾。この報告によると、観察期間を前回の解析よりさらに中央値で6.1年(最長8.7年)まで延長したところ、肝硬変患者のみに限って解析した場合、累積7年肝発癌率はPEG-IFN α 少量維持療法群で7.8%であったのに対して無治療群では24.2%であり、PEG-IFN α の少量維持療法群において有意に発癌リスクが低下していた(HR: 0.45, 95%信頼区間: 0.24~0.83, $p=0.01$) (図1)。このHALT-C trialの追跡結果は、海外においても肝硬変に限れば観察期間を延長することによりPEG-IFN α 少量維持療法の発癌抑制効果が証明されたと理解できるが、非肝硬変例を含めた全症例ではその効果は認められなかった。また、PEG-IFN α 少量維持療法の肝発癌抑制効果は4年以上経過しないと現れないことも示唆している。

これらHALT-C trialの結果を受けて、わが国においてもPEG-IFN α 2a単独療法の発癌抑制効果が多施設共

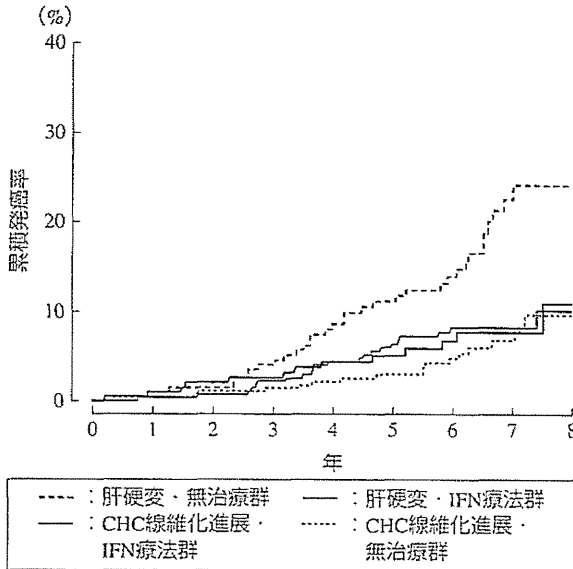


図1 CHC線維化進展例および肝硬変例における累積発癌率

(Lok AS, et al. : Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 840-849 ; quiz e812 より改変)

同研究により検証された。すなわち、59例のPEG-IFN α 2a単独療法群と、年齢、性別、肝線維化の程度、血小板数(platelet count : Plt)および血清ビリルビン値をマッチさせた非IFN投与群59例を比較したところ、累積発癌率はPEG-IFN α 2a単独療法群で有意に低値であり($p=0.0187$)、相対危険度は0.167であった⁵⁾。HALT-C trialと同様に、PEG-IFN α 2a単独療法群における発癌率の低下は肝線維化進展例(F3~F4)で特に顕著であった($p=0.0036$ 、相対危険度:0.0847)。さらに、HCV RNAが陰性化しなくとも、投与24週時点でALT 40 IU/L未満またはAFP 10 ng/mL未満のいずれかが達成できた症例の発癌率は有意に低値であったことが示された。

HALT-C trialの結果とわが国における知見が解離していた理由としては、従来からHALT-C trialにおける対象の平均年齢が若年であり、全体の発癌率も低率であることが指摘されてきた。CHCにおいては肝線維化が同程度であっても高齢者のほうが若年者に比して明らかに発癌リスクが高いため⁶⁾、わが国と米国におけるC型肝炎患者の年齢と発癌リスクの差が結果の解離に影響した可能性がある。

2 高齢者に対するIFN療法

このように、わが国のC型肝炎患者の年齢は欧米に比して高齢であり、高齢者では他の発癌リスクを補正しても発癌リスクが高い⁶⁾。また、高齢者でもHCVの排除によって肝発癌は有意に抑制されるものの、非高齢者に比べてSVRが得られない症例や副作用による中止例が多い。このような治療効果や副作用の観点から、わが国の高齢者に対する治療はウイルス排除目的ではなく、肝炎の沈静化による肝発癌抑制を目指したIFN単独長期療法が広く行われている。

高齢者におけるIFN療法の発癌抑制効果について、Araseらは60歳以上のCHCまたは肝硬変患者120例に対して天然型IFN α 3MU週3回投与を平均2.47年間施行し、10年発癌率はIFN療法群で17.3%となり、年齢と性別をマッチさせた240例の非IFN療法群の32.8%に比して低率であり、発癌の相対危険度は0.3であったとしている。特に、IFN療法群では有意にAFPが低下し、AFPが10 ng/mL未満の症例では発癌が少なかった。また、Nomuraらも60歳以上のHCV genotype 1患者44例を対象として、天然型IFN 3MU週3回投与を3年間行い、年齢、性別、肝組織所見をマッチさせた44例の非IFN治療例と比較した結果、累積発癌率はIFN治療群において有意に低かったと報告している。

3 うつ、うつの既往例に対するIFN療法

IFN療法においては、抑うつや不眠などの精神症状が5~10%に認められ、うつの既往例や治療前精神症状がある症例で起こりやすい。精神症状は、うつ特異的症状とうつに関連した自律神経症状に分けられ、前者に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI)が効果的である。

うつやうつの既往例に対するIFN療法には、IFN β が用いられることが多い。IFN β は天然型で単独投与またはRBVとの併用が保険適用となっている。静注または点滴静注で施行され、週3回以上の投与を行う。IFN β はIFN α と共通のI型IFN受容体に結合し、抗ウイルス効果はIFN α と同等であるが、副作用のプロフィールがIFN α とは異なる。すなわち、