

Review Article – Full Translation

血友病患者における慢性 C 型肝炎の治療

Treatment of chronic hepatitis C in haemophilia patients

K. Meijer, W. M. Smid and J. Van Der Meer

Division of Haemostasis, Thrombosis and Rheology, University Hospital Groningen, the Netherlands

はじめに

C型肝炎は非A非B (NANB)型肝炎の最も重要な病因であることが1989年に明らかにされた。C型肝炎は、主に血液成分の輸注と薬物の静脈内投与を行う際の注射針の共用により伝播する。C型肝炎の罹患率は高く、米国では全人口の1.8%がC型肝炎ウイルス (HCV)抗体をもっているといわれている⁽¹⁾。急性感染は不顕性となることが多いが、C型肝炎感染例の約80%は慢性化し、大部分で肝炎の症状を伴う。C型肝炎に罹患した多くの患者は数年あるいは数十年を経て、肝不全や肝細胞癌 (HCC) リスク因子である肝硬変に移行する。HCV抗体の存在は過去のHCV感染歴を示し、抗体および血清中HCV-RNA (あるいはウイルス血症)の存在は感染が進行中であることを意味する。HCVには6種のサブグループが同定されている。これらのサブグループ、すなわち遺伝子型の分布は地理的に異なる⁽²⁾。大量にプールされた血漿を用いた、ウイルス不活化処理されていない凝固因子濃縮製剤 (ほぼ全ての製剤にHCV-RNAが検出される)の使用により、これまでに多数の血友病患者がC型肝炎に罹患した。60°Cでの乾燥加熱処理はウイルスの完全除去には十分ではない。一方、80°Cでの乾燥加熱処理、低温殺菌処理

または有機溶媒界面活性剤処理を施した濃縮製剤ではウイルスは認められていない⁽³⁾。後者のいずれかの方法で処理された凝固因子濃縮製剤の使用によりHCVに感染したという臨床的証拠はこれまで報告されていない。これらの処理法は1980年代に広く導入されるようになったので、血友病患者のC型肝炎感染例はこれらの製剤が導入される以前に治療を受けた患者に限定されている。

感染率

前述のウイルス不活化処理法の導入前に凝固因子濃縮製剤の投与を受けた血友病患者は、ほぼ全例がNANB型肝炎を発症した^(4,5)。NANB型肝炎はHCVにより引き起こされるが、これが最初に証明されたのはHCV抗体を発現した小規模患者群から得られた血清サンプルの分析を通してであった⁽⁶⁾。HCV抗体が陽性の血友病患者の頻度は、用いる検査法に強く依存する^(7,8)。第1世代のアッセイを用いた初期の研究では感染率が過小評価された⁽⁹⁻¹³⁾。後に第2世代の酵素免疫吸着法 (ELISA) に種々の確認検査を組み合わせた検査法が用いられるようになり、これらの検査法を用いた多くの研究が発表されている。ある研究では、様々な人種を含む米国人患者群でのHCV抗体陽性率は89% (727例中649例)、ウイルス不活化処理が実施されていない凝固因子濃縮製剤の投与を受けたオランダ人血友病患者での陽性率は98% (179例中176例)であることが示されている^(14,15)。他の報告では、第1世代のアッセイによりHCVが陽性であることが示唆された一部の患者が、

Correspondence: Karina Meijer, Division of Haemostasis, Thrombosis and Rheology, University Hospital Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, The Netherlands. Tel.: +31 50 3612791; fax: +31 50 3611790; e-mail: k.meijer@int.azg.nc

Haemophilia (2000), 6, 605-613
©Blackwell Science Ltd.

その後の感度および特異度の高い検査で陰性であったことが報告されている⁽¹⁶⁾。さらに他の報告では、HIV感染の進展に伴いHCV抗体が陰性となった例を認めているが、これは恐らく、細胞性免疫の低下によるものと考えられる⁽¹⁷⁾。これらの患者ではその後も慢性肝炎の徴候がみられ、ウイルス血症が持続していた。

HCV抗体陽性例のすべてでウイルス血症が持続するわけではない。いくつかの検討では、HCV抗体陽性例のうちHCV-RNAが検出されたのは73～90%である^(7, 15, 18, 19)。HCV-RNA陰性でHCV抗体をもつ患者では、ウイルスは既に排除されており、肝疾患が進展するリスクはないと考えられる。

血友病患者から彼らの家族または異性パートナーへHCVが伝播するリスクは低いと考えられる。これについて検討したある研究グループは、長期にわたりHCV抗体陽性の血友病男性がパートナーであった106例の女性のうち、3例のみにHCV抗体を認めている⁽²⁰⁾。さらに他の研究では、HCV抗体陽性血友病男性をパートナーにもつ女性73例とこれらの男性の家族構成員（性交渉のない）155例について検討しており、73例の女性の中で1例のみがHCV抗体陽性で、性交渉のない155例では陽性者は認められなかった⁽²¹⁾。

慢性C型肝炎の臨床経過

慢性C型肝炎はしばしば無症候性であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値の上昇のみみられるが、中には疲労感を訴える患者もいる。肝生検では様々な程度の炎症および線維化が認められる。多くの患者では時間経過とともに疾患が進行し、肝不全やHCCの発症リスクを伴う肝硬変に進行する。この進展の速度は各患者がもつ様々な要因に依存する。HCVの遺伝子型やHCV-RNA量などのウイルス学的因子はそれほど重要ではない。進展を速める因子としては、高齢での感染、飲酒、HIV重複感染などが挙げられる^(22～24)。これらの因子のうち、血友病患者では特にHIV重複感染が重要である。以下の項では、これまでの報告の中から、肝疾患を発症する患者の比率、感染から肝疾患発症までの期間、

そして診断方法について検討した報告を概説する。

肝硬変

非血友病患者の組織学的データからは、40歳前にHCVに感染した飲酒習慣のない男性の半数が感染後36年以内（95%信頼区間：31～44年）に肝硬変を発症することが示唆されている。さらにこの報告では、飲酒習慣の有無や年齢、性別にかかわらず全感染者を対象とした検討も行っているが、感染者の33%では感染後20年以内に肝硬変が発症する一方、31%では感染後少なくとも50年は肝硬変に移行しないと推定されている⁽²³⁾。ほとんどの血友病センターは肝生検をルーチンには行わないことから、血友病患者を対象とした組織学的研究の多くは、より重症な患者を対象としている。一部の研究者は、凝固因子欠乏症患者では肝生検は危険かつ高コストであると主張している^(25, 26)、他の研究者はそれほど合併症は多くないとしている^(27～29)。インヒビターをもつ患者では肝生検は実施されていない。Ahmedらは、HCV感染期間が16年間（中央値）の血友病患者50例を対象に肝生検を行い、飲酒量の多い2例に肝硬変を認めた⁽²⁹⁾。対象患者50例中9例がHIV抗体陽性であったが、これら2例のHIV感染については明示されていない。Wongらは35例の血友病患者に肝生検を実施している⁽²⁸⁾。この患者群の感染期間の中央値は20年（8～43年）で、年齢の中央値は33歳（13～68歳）、35例中1例がHIV抗体陽性であった。結果として、これらの患者で肝硬変は認められなかった。35例のうち、28例では炎症や脂肪浸潤、ある程度の線維化が認められたが、著者らは肝硬変が認められなかった理由として、対象患者が若年であったことを挙げている。検査を受けた28例のうち、ウイルス血症が認められたのは18例に過ぎなかったことも注目すべき点である（用いられたPCR法の検出限界は提示されていない）。肝生検に代わる検査法も提唱されている。Hanleyらは胃内視鏡検査と超音波検査、肝表面の腹腔鏡検査を組み合わせた検査を実施し、組織学的検査と比較して80%の感度、88%の特異度を得ている⁽²⁷⁾。これらの結果から、この著者らは肝生検の代わりに腹腔鏡検査を用いることを提案している。しかし、腹腔鏡検査も侵襲的

手法である。標準化された超音波検査は肝硬変の診断に極めて特異的な方法であるが感度が低い。ある検討ではこの手法を用いて、HCVの感染期間が19年間（中央値）のHIV抗体陰性血友病患者の16%（45例中7例）に肝硬変を認めている⁽²⁴⁾。

肝不全

Eysterらは、推定10～20年間HCV抗体陽性の血友病患者156例について検討している⁽³⁰⁾。HIVに重複感染している98例のうち11例に肝不全が認められたのに対して、HIV抗体陰性の58例では肝不全は認められていない。肝不全を認めた11例のうち、2例は後にAIDSにより死亡し、他の5例は肝疾患により死亡している。HCVとHIVの重複感染例における肝不全の累積危険率は、凝固因子濃縮製剤の初回投与から27年の時点で42±14%であった。Telferらは、先天性凝固因子欠乏症183例について検討を加えている⁽³¹⁾。HCVの感染期間が中央値で15年間（3.5～28年）のこれらの患者のうち、HIV抗体陰性の109例中の1例、HIV抗体陽性の74例中の10例に非代償性肝不全が認められた。後に6例がAIDSおよび肝不全により死亡し、他の4例はAIDSとは無関係に肝不全により死亡している。全患者を対象とした感染後20年の肝不全発症リスクは推定で10.8%（信頼区間：3.8～17.8%）であった。Makrisらは、HCV感染期間が19年間（中央値）の138例を対象に肝不全の発症率を検討し、138例中9例（HIV抗体陽性の36例中4例とHIV抗体陰性の102例中5例）で肝不全を認めている⁽³²⁾。さらに彼らは、HIV抗体陽性例では肝不全発症リスクが4.2倍に増加し、HIV感染を無視した場合はこのリスクはHCV感染時の年齢が1歳高くなるごとに8%ずつ増加すると計算している。

肝細胞癌

1990年に米国および欧州の血友病センターを対象にアンケート調査が実施され、11,801例の血友病患者のうち10例にHCCが認められた。この10例のうち5例にHCV抗体検査が実施され、4例で抗体が認められた（ただし、この時期は第1世代の検査法のみが利用可能であった）。10例すべてに肝硬変が認

められ、少なくとも4例には過度の飲酒習慣があった⁽³³⁾。類似の調査が英国人血友病患者5,200例を対象に実施され、その結果が抄録として発表されている。この調査では1988～1994年に13例のHCCが認められた。うち6例にHCV抗体検査が施行された結果、全例で抗体が検出され、HIV抗体検査では8例中2例が陽性であった⁽³⁴⁾。

死亡率

血友病患者の肝疾患による死亡率の増加が以前英国とオランダで提起された。Darbyらは、HCV汚染された可能性のある製剤の投与を受けた4,865例について報告している⁽³⁵⁾。8～24年間の追跡調査の結果、51例が肝疾患により死亡し、5例が肝臓癌により死亡していた。前者は、年齢や性別を一致させた一般人口の16.7倍、後者は5.6倍に相当するものである。全年齢群を対象とした場合、HIV抗体陰性例ではHCV感染後25年間における肝疾患または肝臓癌による累積死亡率は1.4%であった。このリスクはHCV感染時の年齢と強い相関関係を示し、45歳以上で感染した場合の死亡率は14.3%に達した。HIV陽性例全体の死亡率は6.5%で、高齢者群では18.7%であった。Triemstraらは1986～1992年の追跡調査で血友病患者919例のうち肝疾患による死亡を5例認めているが、1973～1986年の調査では死亡例を認めていない⁽³⁶⁾。肝疾患は1986～1992年の追跡調査患者のうちの若年患者群（登録時の平均年齢が30歳）における全死亡原因の11%を占めていた。

HIV重複感染およびウイルス学的因子

HIVに重複感染したHCV感染例で重症肝疾患がより頻繁にみられるのは、この患者群でみられる高HCV-RNA量と何らかの関連があると考えられる^(37, 38)。一方Sabinらは、HIVとHCVについて他の関連を見いだしている⁽³⁹⁾。この研究グループは、1型遺伝子をもつHCVに感染した例では、他の遺伝子型のHCVに感染した例に比べてHIV感染により疾患の進展が加速されると指摘している。Hanleyらは、B型肝炎表面抗原（HBsAg）の陽性例では陰性例に比べてHCV-RNAが陰性になる確率が極めて高いとしているが⁽⁴⁰⁾、この相互作用については、これまでの

ところ他の研究者からは報告されていない。

血友病患者におけるHCV遺伝子型の分布はドナー人口におけるHCV遺伝子型の分布を反映しており、これはすべての遺伝子型が同等の感染性をもつことを示唆している⁽⁴¹⁾。遺伝子型と疾患の重症度との関連も報告されているが、相反する結果が出ている。一部の研究者は1型遺伝子との相関を指摘し、他の研究者は3型遺伝子との相関を指摘している^(42,43)。

慢性C型肝炎の治療

治療目標は、HCVの排除による肝硬変および臨床症状を伴う肝疾患の予防である。初期の研究では、ALT値の正常化が代用エンドポイントとして採用されていた。現在ではHCV-RNA検査法が広く普及し、この検査がゴールドスタンダードとなっている。治療開始後の血清中RNAの消失をもって患者はレスポンド（応答者）とみなされる。治療終了後に多くの患者で再発が認められ、治療中止後にある程度の期間（ほとんどの研究では6か月間）RNA陰性を維持した患者は持続性レスポンドとみなされる。

慢性C型肝炎の治療において重要な問題は、治療すべき患者の選定であり、選定に当たって考慮すべき点が少なくとも2つある。すなわち、個々の患者の予後、および良好な反応が得られる可能性である。予後に悪影響を及ぼす因子としては、高齢での感染や飲酒習慣、HIVの重複感染などが挙げられる。良好な反応（HCV-RNAの持続的消失など）が得られる可能性は、そのほとんどがウイルス学的因子により影響され、1型遺伝子および高ウイルス量はいずれも負の予測因子である⁽⁴⁴⁾。通常では、1型遺伝子のHCVや高ウイルス量をもつ例が治療から除外されることはない。しかし、治療結果の評価に当たっては、患者間のHCV遺伝子型の違いや遺伝子分布の地域性を考慮すべきであろう。治療計画を立てるための肝生検の必要性については、血友病専門医の間で見解が分かれている。非血友病患者では肝生検は日常的に実施されている。National Institute of Health (NIH) は声明の中で、治療を行うか否かは組織学的データに基づいて決定されるべきであるとしている（例：患者のうちALT値が継続的に高く、

HCV-RNA陽性であることに加えて、軽症以上の炎症および壊死、門脈線維化または架橋線維化のいずれかが認められる患者に対しては治療を強く勧めなければならない、それ以外の場合は個々の患者ベースで決定すべきである⁽⁴⁵⁾。European Association for the Study of the Liver (EASL) が主催した International Consensus Conference on Hepatitis C では、肝生検結果を得ることは適切かつ重要であり、中等症～重症の壊死、炎症または線維化を示す患者には治療を行わなければならないとの勧告が出されている⁽⁴⁶⁾。しかし、組織学的データに基づいた場合に、どのような例に治療をしてはならないかという点については、この声明ではふれられていない。一方、英国の Haemophilia Directors Organization は、大部分の患者は肝生検を行わなくても管理可能であるとしている⁽⁴⁷⁾。

インターフェロン

血友病患者を対象に6か月にわたるインターフェロン (IFN) 療法を行った3件の初期の非対照試験では、約10%の患者に持続性の効果を認めている^(48~50)。Hanleyらは、31例にIFN- α 3 mega units (MU) を週3回6か月間投与し、2例 (6.5%) に持続性のRNA陰性化を認めている⁽⁴⁸⁾。Peerlinckらは、3 MUまたは5 MUの用量を用いて同様の投与頻度および期間で検討し、13例中1例 (7.7%) で持続性のRNA陰性化を得ている⁽⁴⁹⁾。Yoshikawaらは、遺伝子組換え型IFN- α 9 MUまたはリンパ芽球性IFN- α 3 MUのいずれかを6か月間投与した⁽⁵⁰⁾。この研究グループは、最初の2週間は連日投与を行い、その後は週3回投与に切り替えている。結果として、7例中1例 (14%) に持続性のHCV-RNA陰性化が認められた。

Brestersらは前述の検討よりもさらに複雑な処方を用い、IFN- α 5 MUを連日2週間投与した後、2.5 MUを連日4週間、さらにその後1.5 MUを週3回継続的に投与した⁽⁵¹⁾。24週後に8例中3例 (38%) に持続性RNA陰性化を認めた。その後、RNA陰性化が得られなかった患者に5 MUを週3回2.5年間投与し、さらに1例に持続性陰性化を認めた⁽⁵²⁾。Pinillaらは、高用量IFN (6 MU) の週3回1年間投与を用いて検討し、26例中10例 (38%) に持続

性 RNA 陰性化を認めている⁽⁵³⁾。

クロスオーバー方式で行われた2件の研究報告がある。1件はMakrisらによるもので、この研究グループは10例にIFN- α 3 MUを1年間投与し、8例を対照群として検討している⁽⁵⁴⁾。対照群の8例中6例には後にIFN- α 3 MUを週3回6か月間投与している。エンドポイントは、ALT値の正常化と組織学的改善である。治療群の10例中3例および対照群の6例中1例で持続性にALTが正常化した。最初にIFN- α の投与を受けた群では対照群と比較して肝の組織学的所見に有意な改善がみられた。対照群については6か月の治療後に肝生検は行われていない。RNAに関するデータは示されていないが、その後の報告で全例がHCV抗体陽性で、IFN- α の投与を受けた16例はすべて治療開始時のRNAが陽性であったことが示されている⁽⁵⁵⁾。Telferらは、11例にIFN- α 3 MUを週3回6か月間投与し、非投与の対照群(9例)と比較している⁽⁵⁶⁾。6か月後に対照群にも同様の治療を行った。ALT値が継続的に異常を示した場合は、用量を6 MUに増量している。この検討では持続性にRNAが陰性化した例は認められなかった。

Rumiらについては最近HIV抗体陰性の血友病患者を対象に比較的大規模な無作為比較対照試験を行い、患者を治療群と非治療群に振り分け、治療群にIFN- α 3 MUを週3回投与した⁽⁵⁷⁾。治療期間は6か月で、トランスアミナーゼ値が正常化した場合にはさらに6か月間投与を継続した。治療群の50例中20例(40%)でトランスアミナーゼ値の正常化がみられ、6か月の治療後、治療群の12例(24%)で生化学的効果(ALTの正常化)およびRNAの陰性化が認められた。治療終了から12か月後では、治療群の6例(12%)で持続性のALT正常化およびRNA陰性化が認められたが、対照群(51例)ではこれらは認められなかった。

非血友病患者を対象に慢性C型肝炎におけるIFNのALT値正常化効果を検討した試験のメタアナリシスが1996年に行われている⁽⁵⁸⁾。IFN- α 3 MUの週3回6か月の標準的処方では、18%の患者で持続性の効果が認められている。用量を6 MUに増量した場合では、28%でこの効果が認められた。また、12か月の処方では、持続性のALT正常化は3 MU

の週3回投与で28%の患者に、6 MUの週3回投与で46%の患者に認められている。投与期間の延長による有効率の増加は、いずれの用量においても推計学的に有意であった。一方、高用量投与による有効率の増加は、投与期間が12か月であった場合にのみ推計学的に有意であった。これらのことから著者らは、治療歴のない患者には、3 MU週3回の投与を最低でも12か月間継続すべきであると結論している。Cammàらも同様のメタアナリシスを行い、IFNの総用量は持続的有効性の独立した予測因子になると結論している⁽⁵⁹⁾。この研究グループの解析では、用量の増加に伴い、持続性効果を示す患者の割合が上昇することが見いだされている。血友病患者を対象に様々な用量を用いてIFNの効果と比較した研究は未だ報告されていないが、これらの結果が血友病患者では異なるとは考えがたい。

副作用: IFNの使用では副作用は極めて一般的にみられ、その大多数はインフルエンザ様の症状を呈する^(52, 54, 56, 57)。他の一般的な副作用として好中球減少症、血小板減少症、うつ病などがある。3 MUの週3回6か月間投与では、副作用のために投与中止を迫られる患者の割合は0~15%と報告されている^(48, 49, 54, 56)。これらの患者では3 MUを週3回1年間投与した場合の脱落率は10%と報告されているが、Brestersらの長期追跡では8例中3例が脱落している^(52~57)。Pinillaらの検討では、6 MUの週3回1年間投与で19%が脱落している⁽⁵³⁾。Telferらの検討では、20例中5例で用量の減量を余儀なくされたが、他の研究者から用量の減量を強いられたという報告はこれまでのところない⁽⁵⁶⁾。

これまでに、IFNが抗第VIII因子抗体(インヒビター)の産生を誘発するのではないかと懸念が生じている。これは重症および軽症血友病A患者で既に報告され、また、非血友病患者でもインヒビターの発生が報告されている^(60~62)。ある小規模比較試験では、IFN投与群では21例中2例にインヒビターが発生したのに対し、非投与群でインヒビターが発生したのは14例中3例であった⁽⁶³⁾。これらの検討で認められたインヒビター発生率は全般的に高く、報告されたデータは疑う余地がないとはいえないが、IFN投与後に第VIII因子インヒビターが発生したと

いう報告はそれ以降見当たらない。

長期経過：非血友病患者を対象としたいくつかの試験では、IFNの投与中止から6か月の時点でHCV-RNAが陰性であった患者の90～96%は、後の5年間（平均）の経過観察期間中も陰性を維持している。さらに、これらの患者では肝生検により組織学的異常の改善が認められている^(64～66)。HCVに関する長期的罹患率および死亡率をIFN治療群と非治療群とで比較したデータは未だ得られていない。しかし、HCC発生に関するデータは得られている。1件の後方視的研究では、治療結果とは無関係にIFN投与群のHCC発生リスクは非投与群の1/3であった⁽⁶⁷⁾。他の同様の検討ではALT値の正常化を有効と定義し、有効例と無効例でのHCCリスクを検討した結果、有効例でのHCCリスクが低いことが示された^(68～70)。また、一過性の反応を示した患者群と持続性の反応を示した患者群でのHCCリスクを比較検討した報告が3件ある。うち2件では一過性反応群は持続性反応群と同等のリスク低下を示したが、他の1件では一過性反応群のHCCリスク低下が1/2にとどまったのに対し、持続性反応群では1/16に低下している⁽⁷⁰⁾。

併用療法

血友病患者におけるリバビリンとIFNの併用療法についての治験が現在行われているが、結果は未だ発表されていない。非血友病患者を対象としたこの種の検討は既に報告されており、IFNにリバビリンを併用した一連の検討では持続性効果を示す患者が高率に認められている。Reichardらは、IFN 3 MUの週3回投与にリバビリンを併用投与する24週間治療とIFN単独での24週間治療とを比較し、併用群の36%に持続性のウイルス学的効果を認めたのに対し、IFN単独群では18%に持続性の効果を認めたのみであった⁽⁷¹⁾。2件の大規模試験では、IFN 3 MUの週3回投与にリバビリンを併用したより長期の治療法が評価されている。Poynardらは、48週間のIFN単独療法と24週間および48週間の併用療法とを比較検討し、それぞれ19%、35%、43%の患者に持続性効果を認めている⁽⁷²⁾。単独療法で持続性効果を示した患者の割合と併用療法（24週間、48週間）でこ

れを示した患者の割合の差は極めて有意であったが、長期（48週）併用療法の効果は、当初有効率が低いと予測された患者群、すなわち1型遺伝子や高ウイルス量、高齢、線維化進行例、男性などの条件が重複した患者でのみ極めて顕著であった。McHutchisonらは、24週間と48週間の単独療法を比較し、それぞれ6%、13%の患者に効果を認めている⁽⁷³⁾。さらにこの研究グループは、併用療法を用いてそれぞれの治療期間での効果を評価し、24週間で31%、48週間では38%の患者に効果を認めた。この検討における単独療法と併用療法との差異は、いずれの投与期間においても統計学的に極めて有意であった。24週間と48週間の併用療法を比べた場合も、その差は統計学的に有意であった（ $p = 0.05$ ）。これら3件の治験における副作用発生頻度は、いずれの治験においても併用群で高かった。主な副作用は貧血で、呼吸困難や咽頭炎、そう痒感、発疹、悪心、食欲不振、不眠症なども認められた。24週間の治療で脱落した患者の割合は、併用群で8%、IFN単独群で6～9%であった。また、IFNの減量を要した患者の割合は各群それぞれ7～20%、6～12%であった。さらに、48週間への治療期間延長により、この割合は19～21%（併用群）、13～14%（IFN単独群）に上昇し、減量された用量の割合は各群それぞれ10～26%、10%であった^(71～73)。IFNを用いたこれらの治験での脱落率は、血友病患者にIFNを投与した他の試験で報告されている脱落率とほぼ同等である。

肝移植

血友病患者での同所性肝移植（OLT）は技術的に可能であることに加え、血液凝固障害の改善にも有益である^(74～77)。26例のreviewでは、ウイルス性肝硬変での適用が最も多く、うち4例はHCCを併発していた患者であった⁽⁷⁸⁾。HIV抗体陰性例では1年生存率が90%、3年生存率が83%であった。26例のうち6例がHIV抗体陽性であったが、これらの患者の生存率は低く、1年生存率は67%、3年生存率は23%であった。術後しばらくは良好な結果が得られていたが、34か月後（中央値）の経過観察では20例中6例（30%）でHCVの再出現が認められている。

肝細胞癌のスクリーニング

HCCによる死亡を予防するためには、 α -フエトプロテイン (AFP) の定期的測定や肝超音波検査などを含むスクリーニングプログラムを実施することが推奨されている。Colomboらの検討で2例に偶発的に無症候性HCCが認められ、これらの患者は治療により治癒したが、症候性HCC例はすべて死亡している⁽³³⁾。Tradatiらは前方視的研究で、トランスアミナーゼ値が上昇しHCV抗体陽性の384例を対象に、1年ごとにAFPの測定と超音波検査を実施し⁽⁷⁹⁾、4年間で6例にHCCを認めている。HCV感染時に高齢であった患者では、HCC発症リスクの増加が認められている。肝硬変をもつ患者のすべてがHCCを発症し、これらは多発性で完治させることは不可能であった。結果としてこの研究グループは、スクリーニングが有効と考えられる場合は、1年ごとではなく、より頻回にこれを実施すべきと結論している。

結 論

1984年以前に出生した血友病患者の過半数が慢性C型肝炎に罹患している。これらの患者はHCVに感染してから既に15～30年経過していて、HIVに重複感染している例では既に肝疾患を引き起こしている可能性が高い。また、HIV非感染例でも今後数年から数十年の間に肝硬変や肝合併症の頻発が予想される。30年以上のスパンで肝硬変や合併症の絶対リスクを検討したデータはこれまでのところ得られていないが、ある検討では飲酒習慣のない若年男性では感染後36年で半数が肝硬変を発症すると算出されている⁽²³⁾。肝合併症のほとんどは肝硬変発症後に生じるため、今から約20年後に多数の患者で臨床的に重大な肝疾患が生じると予測される。

治療目標はHCVの排除である。これは、現在利用可能な最良の治療法を用いれば、患者の40%で達成可能である。これらの患者では、ほぼ全例で効果が持続すると考えられ、疾患の進展は停止し、組織学的改善がみられる。しかしながら、死亡に対する治療効果については今後証明する必要がある。残りの60%の患者のうち、一過性の反応を示す例では治療によりある程度の効果が期待できるとも考えられ

るが、確証はない。

どのような患者が治療にふさわしくないのかという点については、未だコンセンサスが得られていない。残念なことであるが、最も治療を必要としているのは、組織学的異常が進展した高齢患者であり、これらの患者は最も治療に反応しにくい患者群である。個々の症例において、治療を行うか否かを決定する際には、疾患に関する患者自身の認識が重要な因子となる。血友病患者に対する慢性C型肝炎の治療は非血友病患者の場合と同様に施行可能である。経皮肝生検などの侵襲的診断法は、治療を行うか否かの決定を左右するような情報を与えてくれない。さらに、費用対効果およびリスクを考慮した場合、血友病患者にこのような手法を用いても、効果が費用およびリスクを上回るとは考えがたい。現在のところ、第一選択療法はIFNとリバビリンとの併用療法である。しかし、IFNの至適用量と投与期間については今後さらに検討し確立する必要がある。

References

- 1 Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556–62.
- 2 Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 570–83.
- 3 Makris M, Garson JA, Ring CJA *et al.* Hepatitis C viral RNA in clotting factor concentrates and the development of hepatitis in recipients. *Blood* 1993; 81: 1898–902.
- 4 Fletcher ML, Trowell JM, Craske J, Pavier K, Rizza CR. Non-A non-B hepatitis after transfusion of factor VIII in infrequently treated patients. *Br Med J* 1983; 287: 1754–7.
- 5 Kernoff PBA, Lee CA, Karayiannis P, Thomas HC. High risk of non-A non-B hepatitis after a first exposure to volunteer or commercial clotting factor concentrates: effects of prophylactic immune serum globulin. *Br J Haematol* 1985; 60: 469–79.
- 6 Garson JA, Tuke PW, Makris M *et al.* Demonstration of viraemia patterns in haemophiliacs treated with hepatitis-C-virus-contaminated factor VIII concentrates. *Lancet* 1990; 336: 1022–5.
- 7 Tedder RS, Briggs M, Ring C *et al.* Hepatitis C antibody profile and viraemia prevalence in adults with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1991; 79: 512–15.
- 8 Watson HG, Ludlam CA, Rebus S *et al.* Use of several

- second generation serological assays to determine the true prevalence of hepatitis C virus infection in haemophiliacs treated with non-virus inactivated factor VIII and IX concentrates. *Br J Haematol* 1992; 80: 514-18.
- 9 Makris M, Preston FE, Triger DR *et al.* Hepatitis C antibody and chronic liver disease in haemophilia. *Lancet* 1990; 335: 1117-19.
 - 10 Rumi MG, Colombo M, Gringeri A, Mannucci PM. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs with normal transaminase levels. *Ann Intern Med* 1999; 112: 379-80.
 - 11 Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL, Forsberg AD, Levine PH. Prevalence of hepatitis C antibody in a cohort of hemophilia patients. *Blood* 1990; 76: 254-6.
 - 12 Noel L, Guerois C, Maisonneuve P, Verroust F, Laurian Y. Antibodies to hepatitis C virus in haemophilia. *Lancet* 1989; 334: 560.
 - 13 Ludlam CA, Chapman D, Cohen B, Litton PA. Antibodies to hepatitis C virus in haemophilia. *Lancet* 1989; 334: 560-1.
 - 14 Troisi CL, Hollinger BF, Hoots WK *et al.* A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood* 1993; 81: 412-18.
 - 15 Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, Van Drimmelen AAJ *et al.* Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol* 1995; 45: 241-6.
 - 16 Lanotte P, Dubois F, Le Pogam S *et al.* The kinetics of antibodies against hepatitis C virus may predict viral clearance in exposed hemophiliacs. *J Infect Dis* 1998; 178: 556-9.
 - 17 Chambost H, Gerolami V, Halfon P *et al.* Persistent hepatitis C virus RNA replication in haemophiliacs: role of co-infection with human immunodeficiency virus. *Br J Haematol* 1995; 91: 703-7.
 - 18 Aguilar C, Lucia JF. Anti-HCV seroreversion in HIV-negative haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; 93: 497-8.
 - 19 Ragni MV, Ndimbie OK, Rice EO, Bontempo FA, Nedjar S. The presence of hepatitis C virus (HCV) antibody in human immunodeficiency virus-positive hemophilic men undergoing HCV 'seroreversion'. *Blood* 1993; 82: 1010-15.
 - 20 Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A *et al.* The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood* 1992; 80: 540-3.
 - 21 Brackmann SA, Gerritzen A, Oldenburg J, Brackmann HH, Schneeweis KE. Search for intrafamilial transmission of hepatitis C virus in hemophilia patients. *Blood* 1993; 81: 1077-82.
 - 22 Pol S, Fontaine H, Carnot F *et al.* Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C. A comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol* 1998; 29: 12-19.
 - 23 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
 - 24 Meijer K, Haagsma EB, Kok Th, Schirm J, Smid WM, Van der Meer J. Natural history of hepatitis C in HIV negative patients with congenital coagulation disorders. *J Hepatol* 1999; 31: 400-6.
 - 25 Lee CA. Investigation of chronic hepatitis C infection in individuals with haemophilia. *Br J Haematol* 1997; 96: 424-8.
 - 26 Telfer P. Liver biopsy for haemophilic patients with chronic HCV infection. *Br J Haematol* 1997; 99: 237-41.
 - 27 Hanley JP, Jarvis LM, Andrews J *et al.* Investigation of chronic hepatitis C infection in individuals with haemophilia: assessment of invasive and non-invasive methods. *Br J Haematol* 1996; 94: 159-65.
 - 28 Wong VS, Baglin T, Beacham E *et al.* The role for liver biopsy in haemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Br J Haematol* 1997; 97: 343-7.
 - 29 Ahmed MM, Mutimer DJ, Elias E *et al.* A combined management protocol for patients with coagulation disorders infected with hepatitis C virus. *Br J Haematol* 1996; 95: 383-8.
 - 30 Eyster ME, Diamonstone LS, Lien J-M *et al.* Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1993; 6: 602-10.
 - 31 Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994; 87: 555-61.
 - 32 Makris M, Preston FE, Rosendaal FR *et al.* The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; 94: 746-52.
 - 33 Colombo M, Mannucci PM, Brettler DB *et al.* Hepatocellular carcinoma in hemophilia. *Am J Hematol* 1991; 37: 243-6.
 - 34 Preston FE, Dusheiko G, Giangrande PLF *et al.* Hepatocellular carcinoma in UK haemophiliacs. *Br J Haematol* 1995; 89: S9.
 - 35 Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF *et al.* Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350: 1425-31.
 - 36 Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briët E. Mortality in patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 1995; 123: 823-7.
 - 37 Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 1994; 84: 1020-3.
 - 38 Telfer PT, Brown D, Devereux H, Lee CA, Dusheiko GM. HCV RNA levels and HIV infection: evidence for a viral interaction in haemophilia patients. *Br J Haematol* 1994; 88: 397-9.

- 39 Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997; 175: 164–8.
- 40 Hanley JP, Dolan G, Day S. Interaction of hepatitis B and hepatitis C infection in haemophilia. *Br J Haematol* 1993; 85: 611–12.
- 41 Jarvis LM, Ludlam CA, Ellender JA *et al.* Investigation of the relative infectivity and pathogenicity of different hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs. *Blood* 1996; 87: 3007–11.
- 42 Telfer PT, Devereux H, Savage K *et al.* Chronic hepatitis C virus infection in haemophilic patients: clinical significance of viral genotype. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1259–64.
- 43 Preston FE, Jarvis LM, Makris M *et al.* Heterogeneity of hepatitis C virus genotypes in hemophilia: relationship with chronic liver disease. *Blood* 1995; 85: 1259–62.
- 44 Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M *et al.* Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 29: 214–23.
- 45 National Institutes of Health Consensus Development Conference. Panel statement on the management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl. 1): 2S–10S.
- 46 European Association for the Study of the Liver EASL international consensus conference on hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956–61.
- 47 Preston FE, Dusheiko G, Lee CA, Ludlam CA, Giangrande PLF. Guidelines on the diagnosis and management of chronic liver disease in haemophilia. *Haemophilia* 1995; 1 (Suppl. 4): 42–4.
- 48 Hanley JP, Jarvis LM, Andrews J *et al.* Interferon treatment for chronic hepatitis C infection in hemophiliacs—influence of virus load, genotype, and liver pathology on response. *Blood*, 1996; 87: 1704–9.
- 49 Peerlinck K, Willems M, Sheng L *et al.* Rapid clearance of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with clotting disorders and chronic hepatitis C treated with alpha-2b interferon is not a predictor for sustained response to treatment. *Br J Haematol* 1994; 86: 816–19.
- 50 Yoshikawa M, Fukui H, Kojima H *et al.* Interferon treatment of chronic hepatitis C in patients with hemophilia or von Willebrand's disease in Japan. *J Gastroenterol* 1995; 30: 367–71.
- 51 Bresters D, Mauser-Bunschoten EP, Cuyper HTM *et al.* Long term treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-2b: disappearance of HCV-RNA in a pilot study of eight haemophilia patients. *Gut* 1993; Suppl.: S124–5.
- 52 Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, Reesink HW *et al.* Effect and side-effects of alpha interferon treatment in haemophilia patients with chronic hepatitis C. *Haemophilia* 1995; 1: 45–53.
- 53 Pinilla J, Quintana M, Magallon M. High-dose and long-term treatment of α interferon in hemophilic patients with chronic C virus hepatitis. *Blood* 1998; 91: 727–8.
- 54 Makris M, Preston FE, Triger DR *et al.* A randomized controlled trial of recombinant interferon- α in chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Blood* 1991; 78: 1672–7.
- 55 Makris M, Preston FE, Triger DR *et al.* Interferon alfa for chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Gut* 1993; Suppl.: S121–3.
- 56 Telfer P, Devereux H, Colvin B *et al.* Alpha interferon for hepatitis C virus infection in haemophilic patients. *Haemophilia* 1995; 1: 54–8.
- 57 Rumi MG, Santagostino E, Morfini M *et al.* A multicenter controlled, randomized, open trial of interferon α 2b treatment of anti-human immunodeficiency virus-negative hemophilic patients with chronic hepatitis C. *Blood* 1997; 89: 3529–33.
- 58 Poynard T, Leroy V, Cohard M *et al.* Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778–89.
- 59 Cammà C, Giunta M, Pinzello G *et al.* Chronic hepatitis C and interferon alpha: conventional and cumulative meta-analyses of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 581–95.
- 60 Makris M, Preston FE. Interferon- α treatment and formation of factor VIII antibodies. *Ann Intern Med* 1997; 126: 829.
- 61 Castenskiöld EC, Colvin BT, Kelsey SM. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy in a patient with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994; 87: 434–6.
- 62 Stricker RB, Barlogie B, Kiprov DD. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon- α therapy. *J Rheumatol* 1994; 21: 350–2.
- 63 Mauser-Bunschoten EP, Damen M, Reesink HW *et al.* Formation of antibodies to factor VIII in patients with hemophilia A who are treated with interferon for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125: 297–9.
- 64 Marcellin P, Boyer N, Gervais A *et al.* Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- α therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127: 875–81.
- 65 Cammà C, Di Marco V, Iacono OL *et al.* Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 531–7.
- 66 Reichard O, Glaumann H, Frydén A *et al.* Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999; 30: 783–7.
- 67 International Interferon- α , Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon- α on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351: 1535–9.
- 68 Ikeda K, Saitoh S, Arase Y *et al.* Effect of interferon

- therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; **29**: 1124–30.
- 69 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**: 1394–402.
- 70 Imai Y, Kawata S, Tamura S *et al.* Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic Hepatitis C Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998; **129**: 94–9.
- 71 Reichard O, Norkrans G, Frydén A *et al.* Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; **351**: 83–7.
- 72 Poynard T, Marcellin P, Lee SS *et al.* Randomised trial of interferon α -2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; **352**: 1426–32.
- 73 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1485–92.
- 74 Bontempo FA, Lewis JH, Gorenc TJ *et al.* Liver transplantation in hemophilia A. *Blood* 1987; **69**: 1721–4.
- 75 Merion RM, Delius RE, Campbell DA, Turcotte JG. Orthotopic liver transplantation totally corrects factor IX deficiency in hemophilia B. *Surgery* 1988; **104**: 929–31.
- 76 Delorme MA, Adams PC, Grant D *et al.* Orthotopic liver transplantation in a patient with combined hemophilia A and B. *Am J Hematol* 1990; **33**: 136–8.
- 77 McCarthy M, Gane E, Pereira S *et al.* Liver transplantation for haemophiliacs with hepatitis C cirrhosis. *Gut* 1996; **39**: 870–5.
- 78 Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut* 1998; **42**: 744–9.
- 79 Tradati F, Colombo M, Mannucci PM *et al.* A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. *Blood* 1998; **91**: 1173–7.