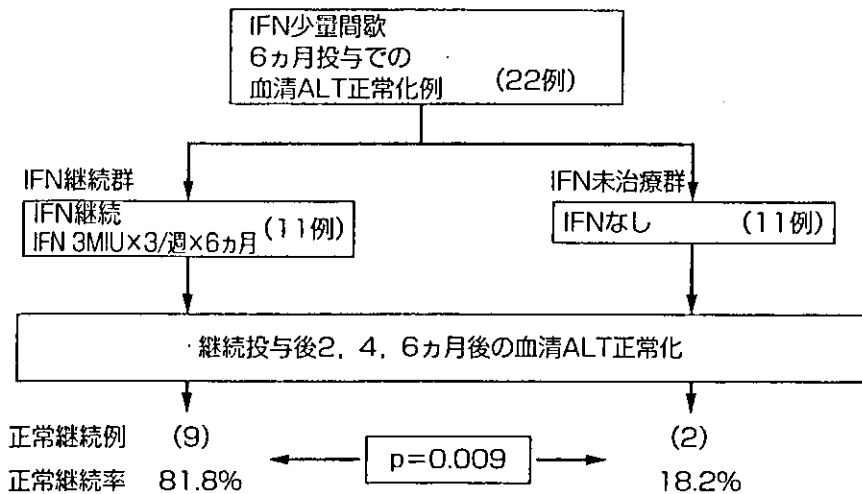
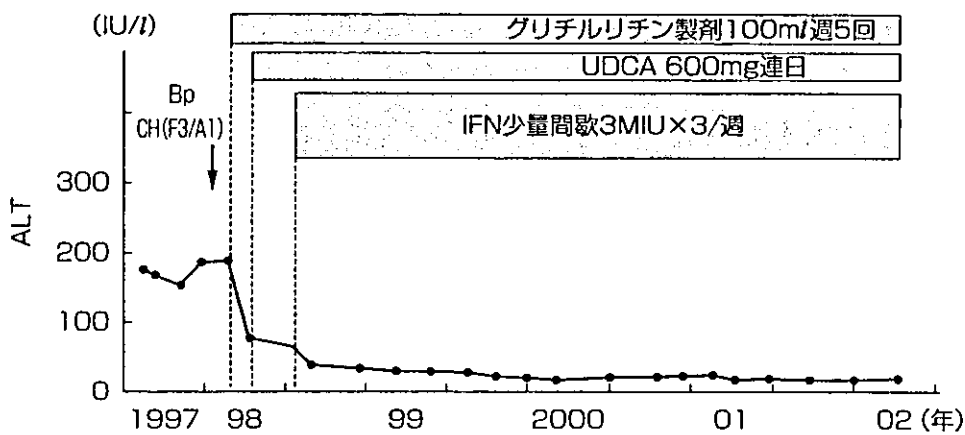


1 C型慢性肝炎におけるインターフェロン単独治療での有用性



図⑧ インターフェロン (IFN) 少量間歇 6ヵ月投与で血清 ALT 正常化がみられた症例に対する IFN 継続投与での効果

HCV-RNA (probe II)	15	4.2	21
--------------------	----	-----	----

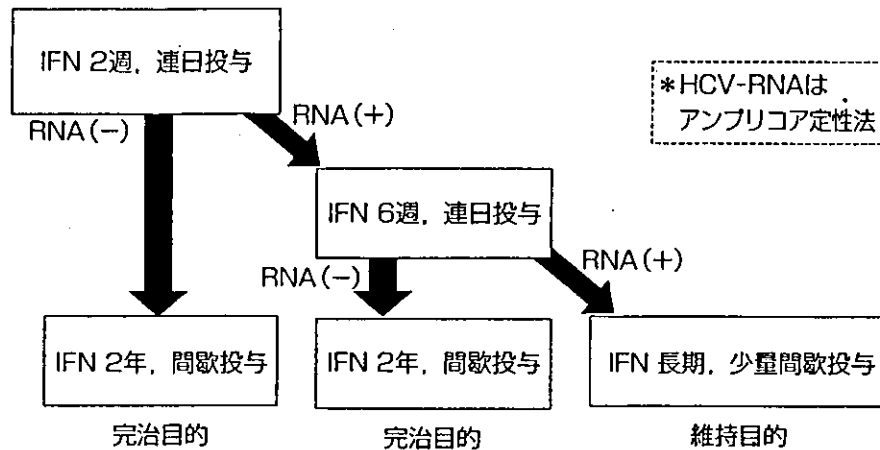


図⑨ SNMC, UDCA にインターフェロン少量間歇投与を追加して血清 ALT 正常化した症例

症例 A.I 194-501-7 1948 生 男性 HCV 遺伝子型 1b

3 MIU 群, 6 MIU 群, 9 MIU 群それぞれの脱落例は 1 例, 3 例, 5 例で, その主たる脱落は IFN の副作用であった。それぞれの群の ITT 解析での正常化率についてみると 66.7%, 53.3%, 33.3%で, IFN の量は少なくとも血清 ALT の正常化がおこないうると考えられた。そこでまた, 6ヵ月で血清 ALT が正常化した症例のうち, IFN 継続した群 11 例と IFN 未治療群 11 例で継続投与での血清 ALT の正常化について 6ヵ月間検討した。その結果, 血清 ALT が正常で継続した率は IFN 継続では 81.8% (9/11 例)。一方 IFN 中止例では

18.2% (2/11 例) であった。以上より, IFN は 1 回量 3 MIU の少量でも, 間歇的に使用することによって血清 ALT の低値安定化が比較的高率に実現しうると考えられた(図⑧)。IFN 少量間歇投与を長期的におこなった症例を図⑨に示す。症例は 1948 年生まれの男性であるが, 1998 年腹腔鏡・肝生検をおこなったところ凹凸肝で組織学的には F3/A1 であった。グリチルリチン製剤 1 回量 100 ml を週 5 回で投与し, 血清 ALT は 200 IU/l 前後より 100 IU/l 以下までの低下がみられたが正常化はみられなかった。さらに, ウルソデオキ



図⑩ 遺伝子型1bの高ウイルス量に対するインターフェロン単独長期治療のストラテジー

シコール酸(UDCA)の投与により血清ALTはさらに低下したが正常化には至らなかった。そこで、IFNの少量間歇投与を追加したところ血清ALTは低値安定化で続いている。

5. IFN 単独長期投与のストラテジー (図⑩)

わが国においては遺伝子型1bかつ高ウイルス量例以外の治療に対してはIFN単独治療で比較的良好な成績が得られているため、これらの症例以外のいわゆるIFN難治例に対するIFN単独治療のストラテジーが問題となる。現在はIFN単独治療をおこなう場合にはIFN2連日週投与をおこない、この時点でHCV-RNAが陰性化した場合にはIFNを2年完治目的で使用する。HCV-RNAが陽性の場合にはさらにIFNを連日6週で投与し、この時点でHCV-RNAの陰性化がみられたら間歇投与に切り替え完治を目的とする。一方、8週終了時点でもHCV-RNAが陽性の場合にはIFNの長期、少量間歇投与をおこない、血清ALTの安定化により肝硬変への進展を抑制する治療をめざすのがよいと思われる。

おわりに

C型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法としては、IFN/RibさらにはPEG-IFN/Ribの併用

治療が最も強力と考えられる。しかしながら、これらの併用治療は副反応も強く治療を断念せざるを得ない場合も多々みられる。このような場合には治療の選択肢の一つとしてIFN単独治療を考慮してよいと考えられる。

文 献

- 1) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N *et al* : Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C : a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 21 : 291-297, 1995
- 2) Poynard T, Bedossa P, Chevallier M *et al* : A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 332 : 1457-1462, 1995
- 3) Reichard O, Foberg U, Fryden A *et al* : High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon-alpha 2b for 60 weeks. *Hepatology* 19 : 280-285, 1994
- 4) Saracco G, Borghesio E, Mesina P *et al* : Prolonged treatment (2 years) with different doses (3 versus 6 MU) of interferon alpha 2b for chronic hepatitis type C. *J Hepatol* 27 : 56-62, 1997
- 5) Arase Y, Suzuki Y, Kobayashi M *et al* : Efficacy of prolonged interferon therapy for

Part 4

1 C型慢性肝炎におけるインターフェロン単独治療での有用性

- patients with chronic hepatitis C with HCV-genotype 1b and high virus load. *J Gastroenterol* 38 : 158-163, 2003
- 6) Arase Y, Tsubota A, Saitoh S *et al* : Randomized trial of prolonged interferon retreatment for chronic hepatitis C patients with HCV-genotype 1b and high virus load. *Hepatol Res* 25 : 364-370, 2003
- 7) Arase Y, Ikeda K, Chayama K *et al* : Randomized controlled clinical trial of lymphoblastoid interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 21 : 55-66, 2001

C型慢性肝炎治療の 新たなストラテジー

—インターフェロン治療の今後—



編集 | 林 紀夫
岡上 武
熊田博光

C型慢性肝炎治療の新たなストラテジー —インターフェロン治療の今後—

2004年3月15日 第1版第1刷発行©

編集者●林 紀夫
岡上 武
熊田 博光

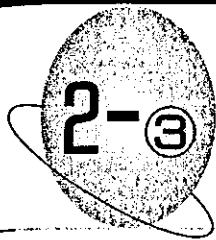
発行者●鯨岡 哲

発行所 株式会社 先端医学社
〒103-0004 東京都中央区東日本橋1-9-7
G1 東日本橋ビル
電話 (03) 5820-2100(代)
FAX (03) 5820-2501
振替 00190-0-703930
<http://www.sentan.com>
E-mail:book@sentan.com
印刷所/三報社印刷株式会社

乱丁・落丁の場合はお取替いたします。

Printed in Japan

本書の内容の一部あるいは全部を無断で複写複製（コピー）することは、法律で認められた場合を除き、著作者および出版社の権利の侵害となりますので、その場合にはあらかじめ小社あて許諾を求めてください。



C型慢性肝炎における 新しいインターフェロン治療の有用性

ペグインターフェロン/リバビリン併用治療の有用性

坪田昭人

はじめに

最近、いくつかの新たなインターフェロン (IFN) 製剤や抗ウイルス薬がC型慢性肝炎の治療に加わった。その新たなIFN製剤の一つに、「ペグインターフェロン (PEG-IFN)」がある。これはIFNの血中濃度を持続的に維持するため、IFNにポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) を結合させたもので、“PEG (ペグ)-IFN” とよばれている。IFNのPEG化により、週1回の皮下投与が可能となり従来の非修飾型IFN α よりも良好な成績が報告されている。わが国では、PEG-IFN α -2a単独治療の臨床試験が終了、PEG-IFN α -2bはリバビリン (Rib) との併用治療で臨床試験が進行中である。Ribは単独で抗C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 効果を示さず、IFN α との併用治療によりIFN α 単独の抗HCV効果を増強する。このRibの増強効果はPEG-IFN α との併用治療においても有意に認められ、驚異的な治療成績が報告されている。そのため、現在「PEG-IFN α /Rib併用治療」は従来のIFN単独治療で「難治性 (抵抗性)」

とされる「HCV遺伝子型1bかつ高ウイルス量例」や、IFN単独治療無効例あるいは再発例に対する治療としてHCV排除率の向上が最も強く期待されている。

1. PEG-IFN α 製剤

PEGは、重合して形成されたエチレングリコールのポリマーで種々の分子量をもつが、種々の蛋白 (IFNもその一つ) と共有結合する性質をもっている。この性質を利用して合成されたPEG-IFNは、結合IFNの血中クリアランスの低下 (非修飾型IFN α の約1/10) と血中濃度半減期の延長 (非修飾型IFN α の約10倍: IFN α -2a 6~9時間 → PEG-IFN α -2a 72~96時間, IFN α -2b 7~9時間 → PEG-IFN α -2b 約40時間) により血中濃度が持続的に維持され、結合IFNの免疫原性も低下させることが報告されている。PEG化した製剤にはPEG-IFN α -2aとPEG-IFN α -2bの2種類があり、いずれも皮下投与で注射局所から血中へ持続的に吸収される。血中濃度が維持されるため持続的にウイルスの増殖抑制効果を示し、PEG-IFN α 単独治療では非修飾型IFN α より高

い治療効果を示し、Rib との併用治療ではさらに高い治療効果を示している。また、週1回の投与で効果が得られるため、利便性に優れている。PEG-IFN α -2a は分子量約40 kD の分岐メトキシPEG 1分子にIFN α -2a を1:1で共有結合させたもので、PEG 結合部位が異なる四つのアイソフォームよりなっている。PEG-IFN α -2b は分子量約12 kD の一本鎖の直鎖PEG 一分子にIFN α -2b を1:1でウレタン結合させたものである。

1) 海外でのPEG-IFN α -2a 単独治療

Zeuzem ら¹⁾は治療歴のないC型慢性肝炎患者531例を、PEG-IFN α -2a 投与群(180 μ g 週1回48週間) 267例とIFN α -2a 投与群(6 MIU 週3回12週間後3 MIU 週3回36週間) 264例の2群に無作為に割り付け、治療効果を比較検討した。著効率(投与終了24週時の血清HCV-RNA陰性化)はそれぞれ39%、19%で、血清ALT正常化率はそれぞれ45%、25%と有意差を認めた。副作用に関しては両群間に有意差はなかった。遺伝子型1型に限定するとPEG-IFN α -2a 群の著効率は28%であった。

Heathcote ら²⁾は肝硬変あるいは架橋形成を伴う慢性肝炎271例を、IFN α -2a 投与群(3 MIU 週3回) 88例、PEG-IFN α -2a 投与群(90 μ g または180 μ g 週1回)それぞれ96例、87例の3群に割り付け、いずれも48週間投与で治療効果を比較検討した。著効率はそれぞれ8%、15%、30%で、血清ALT正常化率はそれぞれ15%、20%、34%であった。遺伝子型1型に限定した著効率はそれぞれ2%(1/47例)、5%(3/58例)、12%(6/48例)であった。

Reddy ら³⁾はC型慢性肝炎患者159例を、PEG-IFN α -2a 投与群(45 μ g, 90 μ g, 180 μ g または270 μ g 週1回)それぞれ20例、20例、45例、41例、IFN α -2a 投与群(3 MIU 週3回) 33例に割り付け、いずれも48週間投与で治療効果を比較

検討した。著効率は前者がそれぞれ10%、31%、36%、29%、後者が3%であった。遺伝子型1型に限定するとそれぞれ7%(1/15例)、14%(2/14例)、31%(11/35例)、12%(3/26例)、4%(1/25例)であった。

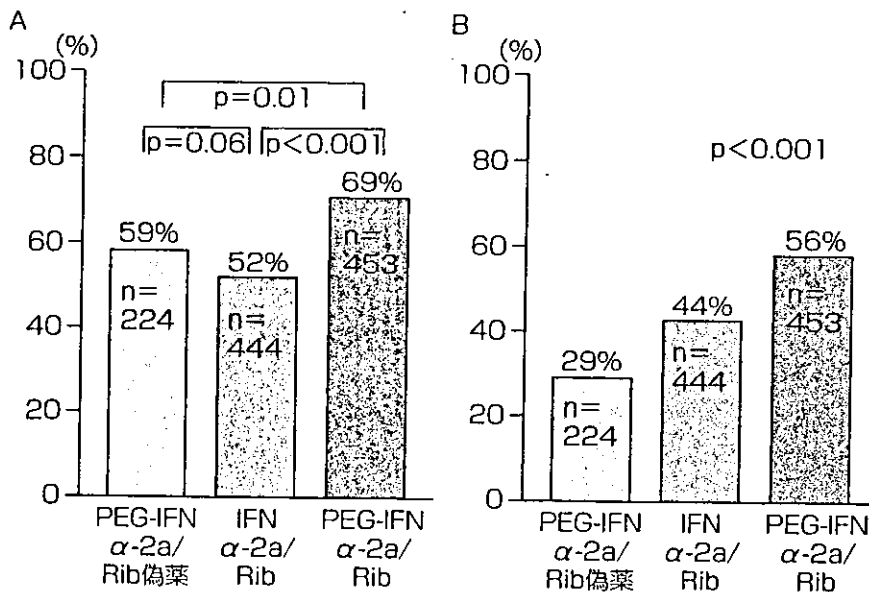
以上の治療成績から、従来の非修飾型IFN α -2a 治療にくらべてPEG-IFN α -2a 治療の有用性と利便性が証明された。

2) 海外でのPEG-IFN α -2b 単独治療

Lindsay ら⁴⁾はC型慢性肝炎患者1,219例を、IFN α -2b 投与群(3 MIU 週3回) 303例、PEG-IFN α -2b 投与群(0.5 μ g/kg, 1.0 μ g/kg, 1.5 μ g/kg 週1回)それぞれ315例、297例、304例に割り付け、いずれも48週間投与で治療効果を比較検討した。著効率はそれぞれ12%、18%、25%、23%で、遺伝子型1型に限定するとそれぞれ6%(14/217例)、10%(22/211例)、14%(28/199例)、14%(31/223例)であった。

2. Rib

Rib (1- β -D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide) は合成された分子式C₈H₁₂N₄O₅、分子量244.21のプリン体系核酸構造類似体で、種々のRNA、DNAウイルスに対し幅広い抗ウイルス活性を示す。海外の約50カ国でインフルエンザを含むウイルス性呼吸器感染症、ヘルペス感染症、ラッサ熱、ラウス肉腫、腎症候性出血熱、AIDS、麻疹などに対し種々の剤型での投与が承認されている。しかし、C型慢性肝炎に対するRib 単独治療の欧米における臨床試験では、一時的な血清トランスアミナーゼの改善をみるものの、HCV-RNA陰性化の有意な改善効果は認められなかった。Rib 単独では臨床的に抗HCV効果を示さないということである。C型慢性肝炎の治療薬としてRib が注目されたのは、IFN との併用治療で従来のIFN 単独治療にくらべ有意な抗HCV効果を示す臨床試験成績の報告が相次いだ



図① 血清 HCV-RNA 陰性化率
A: 終了時陰性化率 HCV-RNA 陰性化率, B: 終了後持続陰性化率 HCV-RNA 持続陰性化率 (Fried MW *et al*, 2002¹⁰⁾より改変引用)

からである。C 型慢性肝炎に対する Rib 製剤はカプセル型 (1 カプセル中 200 mg) の経口剤で、わが国の投与方法は体重 60 kg 超の患者で 800 mg/日, 60 kg 以下の患者で 600 mg/日を 2 回に分けて連日である。

作用機序は、①グアノシン三リン酸 (guanosine triphosphate: GTP) の細胞内プールを減少させ、間接的にウイルスの核酸合成を抑制する機序、②ウイルス感染細胞に作用して mRNA の 5'-Cap 構造の合成を抑制し、ウイルスの蛋白合成への翻訳過程を阻害する機序、③直接ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を阻害する機序などが想定されている⁹⁾。C 型慢性肝炎患者の末梢血単核球を用いた測定系では、Rib による IFN γ の増強 (Th 1 反応性の増加) と IL-10 産生の抑制 (Th 2 反応性の低下), すなわち Th 1/Th 2 バランスの変化を伴う HCV 特異的細胞傷害性 T リンパ球の増殖が認められたことから⁹⁾, Rib の直接的な抗 HCV 効果よりも免疫学的機序を介した抗 HCV 効果が注目されている。実際、治療効果に寄与する Rib 血中濃度は治療開始から徐々に上昇し 4 週以降に定常濃度に達することから⁷⁾⁻⁹⁾, 初期の抗 HCV 効果 (急速な HCV-RNA 量の低下) に Rib が積極的に関与しているとは考えにく

く、むしろ治療開始後 4 週以降の比較的後期で抗 HCV 効果に関与していると考えられる。また IL-10 遺伝子における一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) の相違が治療効果に寄与しているとの報告もあり、今後ヒト遺伝子の解明が進むにつれ宿主側因子の関与も明らかになると考えられる。

1) 海外での PEG-IFN α -2 a/Rib 併用治療

Fried ら¹⁰⁾による大規模多施設間無作為割付試験では、治療歴のない C 型慢性肝炎患者 1,121 例を、PEG-IFN α -2 a/Rib 群 (それぞれ 180 μ g 週 1 回, 1,000~1,200 mg 連日) 453 例, PEG-IFN α -2 a/Rib 偽薬群 (それぞれ 180 μ g 週 1 回, 0 mg 連日) 224 例, IFN α -2 a/Rib 群 (それぞれ 3 MIU 週 3 回, 1,000~1,200 mg 連日) 444 例に無作為割り付けし、いずれも 48 週間投与で治療効果を比較検討した (図①¹⁰⁾, 表①¹⁰⁾)。著効率はそれぞれ 56% (255/453 例), 29% (66/224 例), 44% (197/444 例) で PEG-IFN α -2 a/Rib 群が、IFN α -2 a/Rib 群あるいは PEG-IFN α -2 a/Rib 偽薬群にくらべて有意に高率であった (p<0.001)。副作用に関しては群間で同様であったが、とくにインフルエンザ様症候群とうつ症状は IFN α -2 b/Rib 群より

Part 1

表① インターフェロン α -2 b または ペグインターフェロン α -2 a / リバビリン 併用治療の各因子別著効率 (Fried MW *et al.*, 2002¹⁰⁾より改変引用)

	PEG-IFN /Rib	IFN/Rib	PEG-IFN
HCV 遺伝子型			
1	46% (138/298)	36% (103/285)	21% (30/145)
2, 3	76% (106/140)	61% (88/145)	45% (31/69)
4	77% (10/13)	36% (4/11)	44% (4/9)
治療前 HCV-RNA 量			
$\leq 2 \times 10^6$ copies/ml	62% (99/159)	52% (78/150)	46% (32/69)
$> 2 \times 10^6$ copies/ml	53% (156/293)	41% (119/292)	22% (34/155)
遺伝子型および HCV-RNA 量			
遺伝子型 1			
$\leq 2 \times 10^6$ copies/ml	56% (64/115)	43% (40/94)	39% (17/44)
$> 2 \times 10^6$ copies/ml	41% (74/182)	33% (63/189)	13% (13/101)
遺伝子型 2, 3			
$\leq 2 \times 10^6$ copies/ml	81% (30/37)	65% (34/52)	58% (11/19)
$> 2 \times 10^6$ copies/ml	74% (76/103)	58% (54/93)	40% (20/50)
計	56% (255/453)	44% (197/444)	29% (66/224)

PEG-IFN α -2 a 群のほうが低率であった。遺伝子型 1 型に限定すると著効率はそれぞれ 46% (138/298 例), 21% (30/145 例), 36% (103/285 例) であり, 同様に PEG-IFN α -2 a/Rib 群が IFN α -2 b/Rib 群にくらべて有意に高率であった ($p=0.01$)。さらに, 遺伝子型 1 型かつ高ウイルス量群 ($> 2 \times 10^6$ copies/ml) では, 各群間の著効率は有意差を認めなかったものの, PEG-IFN α -2 a/Rib 群 41% (74/182 例), PEG-IFN α -2 a/Rib 偽薬群 13% (13/101 例), IFN α -2 b/Rib 群 33% (63/189 例) と, PEG-IFN α -2 a/Rib 群の完全著効率は 41%にも達した。

2) 海外での PEG-IFN α -2 b/Rib 併用治療

Glue ら¹¹⁾は C 型慢性肝炎患者 72 例を, PEG-IFN α -2 b 単独治療群 (0.35 μ g/kg, 0.7 μ g/kg, 1.4 μ g/kg 週 1 回 24 週間) と PEG-IFN α -2 b/Rib 併用治療群 (Rib を 600 mg, 800 mg,

1,000~1,200 mg 経口連日) の 2 群に割り付けた。著効率は PEG-IFN α -2 b の用量依存性に, また, Rib との併用により向上していた。0.35 μ g/kg 群は Rib 併用の有無でそれぞれ 17% (2/12 例), 0% (0/6 例) で, 0.7 μ g/kg 群はそれぞれ 53% (8/15 例), 44% (4/9 例) で, 1.4 μ g/kg 群はそれぞれ 60% (9/15 例), 42% (3/7 例) であった。

Manns ら¹²⁾による大規模多施設間無作為割付試験では, 治療歴のない C 型慢性肝炎患者 1,530 例を, IFN α -2 b/Rib 群 (それぞれ 3 MIU 週 3 回 1,000~1,200 mg 連日) 505 例, 高用量 PEG-IFN α -2 b/Rib 群 (それぞれ 1.5 μ g/kg 週 1 回 800 mg 連日) 511 例, 低用量 PEG-IFN α -2 b/Rib 群 (それぞれ 1.5 μ g/kg 週 1 回 4 週間後 0.5 μ g/kg 週 1 回 1,000~1,200 mg 連日) 514 例に無作為に割り付けし, いずれも 48 週間投与で治療効果を比較検討した (表②¹²⁾, 表③¹²⁾)。著効率はそれぞれ 47% (235/505 例), 54% (274/511 例), 47% (244/514 例) で高用量 PEG-IFN α -2 b/Rib 群がほか

表② インターフェロン α -2b またはペグインターフェロン α -2b/リバビリン併用治療の著効率に寄与する因子 (Manns MP *et al.*, 2001¹²⁾より改変引用)

	高用量 PEG-IFN/Rib	低用量 PEG-IFN/Rib	IFN/Rib
HCV 遺伝子型			
1	42% (145/348)*	34% (118/349)	33% (114/343)
2, 3	82% (121/147)	80% (122/153)	79% (115/146)
4, 5, 6	50% (8/16)	33% (4/12)	38% (6/16)
治療前 HCV-RNA 量			
$>2 \times 10^6$ copies/ml	42% (149/351)	42% (144/345)	42% (145/344)
$\leq 2 \times 10^6$ copies/ml	78% (125/160)**	59% (100/169)	56% (90/161)
肝線維化程度			
無～軽度	57% (189/333)*	51% (175/345)	49% (164/336)
架橋形成～肝硬変	44% (60/136)	43% (63/146)	41% (54/132)
計	54% (274/511)**	47% (244/514)	47% (235/505)

IFN α -2b/Rib と比較して* $p=0.02$, ** $p<0.01$, † $p=0.04$, †† $p=0.01$

表③ インターフェロン α -2b またはペグインターフェロン α -2b/リバビリン併用治療の層別化した各因子からの著効率 (Manns MP *et al.*, 2001¹²⁾より改変引用)

	高用量 PEG-IFN	低用量 PEG-IFN	IFN
全症例			
Rib ≤ 10.6 mg/kg	50% (160/323)	41% (13/32)	27% (6/22)
Rib >10.6 mg/kg	61% (114/188)	48% (231/482)	47% (229/483)
遺伝子型 1			
Rib ≤ 10.6 mg/kg	38% (87/226)	25% (5/20)	20% (3/15)
Rib >10.6 mg/kg	48% (58/122)	34% (113/329)	34% (111/328)
遺伝子型 2 または 3			
Rib ≤ 10.6 mg/kg	79% (70/89)	73% (8/11)	50% (3/6)
Rib >10.6 mg/kg	88% (51/58)	80% (114/142)	80% (112/140)
肝線維化：無～軽度			
Rib ≤ 10.6 mg/kg	54% (113/209)	40% (8/20)	22% (2/9)
Rib >10.6 mg/kg	61% (76/124)	51% (167/325)	50% (162/327)
架橋形成～肝硬変			
Rib ≤ 10.6 mg/kg	39% (36/92)	42% (5/12)	25% (3/12)
Rib >10.6 mg/kg	55% (24/44)	43% (58/134)	43% (51/120)
計	54% (274/511)	47% (244/514)	47% (235/505)

の 2 群に比べ有意に高率であった ($p=0.01$)。副作用に関しては群間で同様で有意な違いはなかった。遺伝子型 1 型に限定すると著効率はそれぞれ 33% (114/343 例), 42% (145/348 例), 34% (118/349 例) であった。体重が治療効果に影響する有意な独立因子であり、治療効果の向上には

Rib の投与量を 10.6 mg/kg 以上に設定し、体重に Rib 内服量を調整すべきであるとしている。また、PEG-IFN α -2b の投与量は 1.5 μ g/kg が最も効果的で、とくに遺伝子型 1 型症例で最も効力を発揮すると結論づけている。

PEG-IFN α -2b/Rib 併用治療は、EU では

2001年3月26日に承認されている。わが国でもC型慢性肝炎患者500例を対象に、PEG-IFN α -2b/Rib併用治療群とIFN α -2b/Rib群(いずれも48週間投与)の全国多施設間無作為割付比較試験が本格的におこなわれており、年内には治験成績が明らかになると思われる。

おわりに

C型慢性肝炎に対する治療として、世界的にはPEG-IFN α /Rib併用治療が標準的になりつつある。わが国では従来の非修飾型IFN α に抵抗性を示す「遺伝子型1bかつ高ウイルス量」患者がC型慢性肝炎患者の約半数を占めており、非修飾型IFN α 単独治療に対する無効例や再発例も多い。海外での治験成績は驚異的で、十分に期待をもたせるものであり、今後のわが国におけるC型慢性肝炎の新たな治療の展開へとつながるものである。

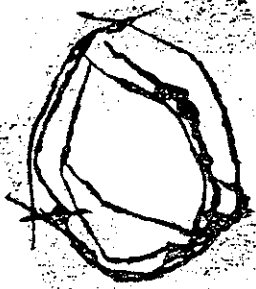
文献

- 1) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J *et al* : Peginterferon alfa-2 a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **343** : 1666-1672, 2000
- 2) Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG *et al* : Peginterferon alfa-2 a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* **343** : 1673-1680, 2000
- 3) Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ *et al* : Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2 a compared with interferon alpha-2 a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **33** : 433-438, 2001
- 4) Lindsay KL, Trepo C, Heintges T *et al* : A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2 b to interferon alfa-2 b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* **34** : 395-403, 2001
- 5) Patterson JL, Fernandez-Larsson R : Molecular mechanisms of action of ribavirin. *Rev Infect Dis* **12** : 1139-1146, 1990
- 6) Cramp ME, Rossol S, Chokshi S *et al* : Hepatitis C virus-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **118** : 346-355, 2000
- 7) Khakoo S, Glue P, Grellier L *et al* : Ribavirin and interferon alfa-2 b in chronic hepatitis C : assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br J Clin Pharmacol* **46** : 563-570, 1998
- 8) Tsubota A, Akuta N, Suzuki F *et al* : Viral dynamics and pharmacokinetics in combined interferon alpha-2 b and ribavirin therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1 b and high pretreatment viral load. *Intervirology* **45** : 33-42, 2002
- 9) Tsubota A, Hirose Y, Izumi N *et al* : Pharmacokinetics of ribavirin in combined interferon-alpha 2 b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Clin Pharmacol* **55** : 360-367, 2003
- 10) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al* : Peginterferon alfa-2 a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **347** : 975-982, 2002
- 11) Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C *et al* : A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2 b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* **32** : 647-653, 2000
- 12) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al* : Peginterferon alfa-2 b plus ribavirin compared with interferon alfa-2 b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. *Lancet* **358** : 958-965, 2001

監修 各務伸一
編集 市田隆文
岡上 武
川崎誠治
熊田博光
佐田通夫
林 紀夫

コンセンサス 2004

肝疾患 治療



小さきものの鼓動

～未来の根治に向けて～



コンセンサス 2004
肝疾患 治療

定価： 本体 3,600 円 + 税

2004年2月3日発行（初版1刷）

監修 各務 伸 一

編集 市田隆文／岡上 武／川崎誠治
熊田博光／佐田通夫／林 紀夫

発行所 髙アークメディア

〒102-0075 東京都千代田区三番町7-1

電 話 (03) 5210-0821 (代表)

振 替 00160-5-129545

〈検印省略〉

Printed in Japan

ISBN 4-87583-092-0 C3047

本書内容を無断で複写・複製・転載すると著作権・出版権の侵害となります。
あらかじめ小社あて許諾をもとめてください。
落丁・乱丁などの不良品の場合は、お取り替えいたします。

C型肝炎に対するインターフェロン治療

荒瀬 康司

虎の門病院消化器科

はじめに

C型慢性肝炎は活動性の炎症が継続した場合には緩徐に進行し肝硬変あるいは肝癌に至る疾患である。現在C型慢性肝炎の根治療法としてインターフェロン（以下、IFN）単独あるいはIFNと他剤との併用治療が行われている。IFN治療においてはまず、ウイルス排除を目的として治療がなされる。しかしながらウイルス排除がなされない場合にもトランスアミナーゼの低値安定化と長期的な肝癌発癌抑制の意義もある。本稿ではIFNの作用メカニズムの新たな展開、治療効果予測、さらにはIFN単独投与での成績などについて概説する。

I. IFNの作用機序

IFNは特にC型慢性肝炎に使用される場合には主としてI型のIFNである α 、 β が使用される。これらのIFNはウイルスの複製の阻害、感染細胞のアポトーシス、免疫調整作用、細胞増殖の阻害などの作用を有している（Recommendation I-6）。C型肝炎ウイルスの複製阻害に関してはIFNが肝細胞の α 、 β -IFNレセプターに結合し、その後janus ki-

nase (JAK) -single transducer and activator of transcription (STAT) 系を介してIFN誘導遺伝子 (ISRE) が生成され、続いて2,5AS, PKRなどが誘導されこれらの酵素による抗ウイルス作用が判明している¹⁻³⁾。またC型肝炎ウイルス遺伝子のNS5AはIFNの治療効果に関係するとされているが、このNS5AがIFN投与後のISREのシグナル伝達を抑制するとし、NSSA領域 (aa 2209-2248, interferon sensitivity determining region : ISDR) の変異が増えるに従って転写活性化作用の増強によりISREのシグナル伝達が増強されると報告されてきた。またISDRがwildではPKRの活性が抑制され、mutantではPKRの活性増強によりウイルス合成が抑制されると報告されている。またIFNの免疫調整作用としてはIFN投与後IFN γ とHCV特異的CD4の反応が誘導されTh1優位な状態が誘導されると報告された。さらにIFN α の刺激により樹状細胞の活性化がみられIL-15の増強に伴いMICA/AリガンドとNK細胞レセプターとの結合によりNK細胞の賦活化をきたし得る。またIFNによりNKT細胞の活性化もみられる。次にIFNの抗腫瘍作用としてはIFN自体が肝癌細胞株の増殖抑制作用を持ち肝癌の細

胞周期を阻害すること、またTRAIL→DR4, DR5→Caspase系を介したアポトーシスを起こすこと、さらには細胞分化誘導、抗原提示能増加、マクロファージ活性化、血管内皮細胞の遊走抑制、フィブロネクチン増加、ヒト腫瘍細胞からの線維芽細胞のグロースファクターmRNA発現抑制作用など⁴⁻⁷⁾が報告されてきた (Recommendation I-7).

Recommendation I-6

●IFNはウイルスの複製の阻害、感染細胞のアポトーシス、免疫調整作用などの抗ウイルス作用を有している。

Recommendation I-7

●IFNは肝癌細胞の細胞周期阻害、Trail→DR4, DR5→Caspase系を介したアポトーシス、血管内皮細胞の遊走抑制あるいはヒト腫瘍細胞からの線維芽細胞のgrowth factor-mRNA発現抑制作用などの抗腫瘍作用を有している。

II. IFNのダイナミクス

IFNを体内に投与した場合IFN投与後のHCV-RNAのダイナミクスとしてはYasukiらの報告がある^{8,9)}。IFN投与後HCVは2相性に減少すると報告されている。すなわち第1相は通常24時間までで半減期5ないし7時間でHCV-RNAが減少する。この期間は特にIFNの抗ウイルス効果が主として働く。第2相はIFN投与後24時間以降でHCV-RNAの半減期は24時間以上と第1相の10倍以上を呈し、抗ウイルス効果に加えて感染細胞排除の機序によるウイルスの減少作用が働いている。この時期にはTh1サイトカインによる細胞性免疫活性化の機序が働いていると報告されている (Recommendation I-8).

Recommendation I-8

●IFN投与後HCVは2相性に減少する。第1相は24時間まで抗ウイルス作用が主体である。第2相は24時間以降で抗ウイルス作用に細胞性免疫などによる感染細胞排除機構が働く。

III. IFNの治療効果に関与する諸要因¹⁰⁻²⁸⁾

C型慢性肝炎に対するIFNの治療効果は、①完全著効 (IFN投与終了6カ月後もHCV-RNA陰性)、②不完全著効 (IFN終了後HCV-RNA陽性でも6カ月以上ALT正常化)の達成の2点につき評価される。IFN投与後の完全著効あるいは不完全著効とこれらを達成するための各種要因についての報告が数多くなされている。

完全著効に関してはウイルス自身、宿主、シグナル伝達系、肝組織、免疫系、治療法等種々の要因が関与している。まずウイルス側要因であるが、これは従来よりRNA量が少なくgenotype 2a, ISDR変異株の症例で治りやすく、genotype 1b高ウイルス量は治癒しにくいと報告されている¹⁰⁻¹²⁾。次に宿主側要因であるが、若年、女性、感染期間が短い例、飲酒歴の少ない例、人種ではアフリカ系に比しアジア系、体重は軽い症例が治りやすいという報告がなされている。さらにシグナル伝達系の検討では炎症性サイトカインであるTNF- α のmRNA発現量が治療終了時に低値例、血清ICAM-1が治療3カ月後10%以上減少例、SIL-receptorが治療4週後低値例、SFasが低値例でIFN効果が良好と報告されている¹³⁻¹⁷⁾。近年は宿主側のヒト遺伝子多型(SNP)からみた種々の研究報告もがなされている。抗炎症性のTh2サイトカインであるIL10では592A, 819Tを有した例で良好な治療が期待でき、また一本鎖RNA複製に関

与する MxA 蛋白に関しては 123C/A, 88G/T を有した例では治療効果が良好であり, 123C/C, 88G/G では治療効果不良と報告されている。さらに LMP は 7 遺伝子のコドンが 49-リジンでは良好な成績との報告がなされている^{18,19)}。以上 SNP の違いによって IFN の治療効果が変わるという報告が目立っている。また肝の組織学的要因に関しては肝の組織像が軽度ほど治りやすいということであったが, 鉄の沈着が少ない症例, さらに IFN α , β , レセプターの発現量が高い症例では IFN 効果が良好との報告がなされている²⁰⁻²⁶⁾。また免疫学的側面で見ると Th1, Th2 反応の関与が重要でありさらに CD4+T 細胞反応が強い症例ほど IFN 効果が良好と報告されてきた。最後に治療側の要因では IFN の投与量, 投与期間が長い症例ほど良好であり, さらにリバビリン併用, コンセンサス IFN の投与を行った方が良好との報告である。またトランスアミナーゼが増悪直後, ウイルス量が減少した時点での IFN 投与が有効と報告されている (Recommendation I-9)。

次に不完全著効の達成に寄与する要因であるが, これには治療法, 肝組織像, IFN 治療中の反応, IFN 投与前の HCV の ISDR, IFN での HCV の hypervariable region (HVR) の変化などが重要と報告されている。治療法では IFN 長期療法, 肝組織像では線維化の軽い例, IFN 治療中 ALT 正常化のみられた例で不完全著効が高率とされている。IFN 投与にてウイルス排除がなされなかった genotype 1b の 49 例の ISDR から不完全著効率についてみると intermediate では 52.6% (10/19), wild では 20% (6/30) と ISDR の変異のみられた方が不完全著効率は高率と報告されている。さらに HVR-1 については IFN 投与前の major clone の消失が不完全著効には重要と報告さ

れている^{27,28)} (Recommendation I-10)。

Recommendation I-9

● IFN 投与での完全著効率にはウイルス自身, シグナル伝達系, 宿主, 肝組織, 免疫系, 治療法など種々の要因が関与している。

Recommendation I-10

● 不完全著効の達成に寄与する要因であるが, これには治療法, 肝組織像, IFN 治療中の反応, IFN 投与前の HCV の interferon sensitivity determining region (ISDR), IFN での HCV の hypervariable region (HVR) の変化などが関与している。

IV. IFN 単独投与²⁹⁻³³⁾

従来 IFN は通常 6 カ月以内の単独投与で行われてきた。それが 2001 年 12 月からは IFN とリバビリンの併用療法, さらにコンセンサス IFN 療法が登場し, 2002 年 2 月からは IFN の長期投与が可能となったことより長期投与での試みがなされつつある。IFN 長期投与の目標はウイルス排除あるいは肝炎鎮静化を介して肝硬変への進展防止, 肝癌抑制にある。長期投与に関しては本邦では Kasahara らが IFN α 5M/日で週 3 回の 28 週投与投与群と 52 週投与群で比較し, 28 週投与群では ALT の持続性正常化が 33.3% であるのに比し, 52 週投与群では持続的 normalization が 53.5% であったということより長期投与では持続的 normalization が高率であると報告している^{29,30)}。また genotype 1b の高ウイルス量を対象とした IFN α の 8 週連日 + 間歇投与を 1 年投与と 1.5 年投与で比較した報告もなされている。それによると 1 年投与でのウイルス陰性化率は 16%, 1.5 年投与でのウイルス陰性化率は 20% であり, 通常の半年投与に比し良好な結果が認められている³¹⁾。また初回 IFN 治療で HCV-RNA 陰性化あるいは ALT 正常化がみ

られた症例に対するIFN再投与として1年あるいは1.5年投与をrandomized control studyで行った場合にも同様に15~20%の著効率が認められており、長期投与により一部の症例ではウイルスの排除が高まるとの報告がみられる³²⁾。さらに難治例であってもIFN単独投与でHCV-RNAの陰性化がみられればIFN投与を継続しHCV-RNAの陰性期間が2年以上継続すれば高率にウイルスの排除が実現し得るという報告もある³³⁾。したがって1bで高ウイルス量の難治群の治療にあたってはIFN、リバビリン併用では副作用の出現しやすい65歳以上の高齢者あるいは貧血患者、糖尿病、高血圧の合併症例、妊娠を希望している若年者などではIFNの長期投与も選択肢の1つに加えるべきと考えられる。また近年はIFN力価を増加させたコンセンサスIFNの治療も保険適応となっており、コンセンサスIFNの登場により100~700 KIU/mlの症例ではIFN+リバビリンと同等の治療効果があるとの成績が報告されてきた。ただし700 KIU/ml以上の症例では治療効果は不良である。さらにgenotype 1b、高ウイルス量に対してはALTの持続正常化を目標とした報告もなされている。すなわち第1段階としてIFN α 3MU, 6MU, 9MU群各15例を週3回24週間投与しIFN投与終了時のALTの正常化率を比較したところALTの正常化率はIFN量の最も少ない3MU群で最も高い結果が出た。さらにALTの正常化した症例に対してIFN 3Mを週3回でさらに24週間投与してALTの持続正常化率を検討したところIFN持続投与群ではALTの持続正常化率は88.9%と高く、対象とした無治療群の11.1%に比し有意に高いという結果がみられ、IFNの少量長期間投与ではALTの持続正常化に有用であると報告されている (Recommendation I-11).

Recommendation I-11

●難治例でもIFN 1年以上の投与ではウイルス排除率の増加が期待される。またIFN長期投与によりウイルス排除が行えなくてもトランスアミナーゼの低値安定化が期待される。

V. IFN治療による肝発癌抑制効果^{34~40)}

IFNは作用機序でも別記したごとく抗腫瘍作用を有していると考えられる^{34~40)}。Ikedaらはretrospective studyではあるが1991年IFN治療を行ったC型慢性肝炎とIFN治療を行わなかった452例と比較をし、IFNを行った症例での発癌率は5年で2.1%、10年で7.6%一方IFN治療を行わなかった場合にはそれぞれ発癌率が5年で4.8%、10年で12.4%であり、IFNでの使用効果を報告している。同様の報告はKasahara, Yoshida, Okanoueらの報告もある。IFN投与を行えばウイルス排除例はもちろん一過性有効例でもNRに比して発癌率が低率であるとの報告である。一方C型肝硬変になった場合にもIFN治療での肝発癌抑制効果がみられるとの報告もなされている。肝硬変例に対する肝の発癌抑制効果であるが、CammaらはIFN治療はC型肝硬変患者の肝発癌予防に効果があったと報告している。SR例では明らかに肝発癌抑制効果がみられたが全体でみると肝の発癌予防効果は少なかったと報告している。またIkedaらも1年以上もIFN長期投与を行った症例に限定すると肝発癌抑制効果がみられ、少なくとも1年以上の長期投与が必要であると報告している。またNishiguchiらもIFNの投与によりC型肝硬変患者でもIFN治療が肝癌の発生を抑制することを示している (Recommendation I-12).

Recommendation I-12

● C型慢性肝炎，肝硬変ではIFN投与により肝の発癌抑制が期待される。

文献

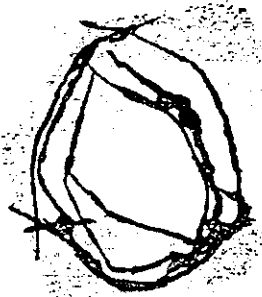
- 1) Ihle JN, Withuhn BA, Qelle FW et al : Signalling by the cytokine receptor superfamily; JKAs and STATs. *TIBS* 19 : 222-227, 1994
- 2) 宗川吉旺 : 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素 : 遺伝子・酵素・機能. *蛋白核酸酵素* 37 : 2823-2831, 1992
- 3) Clemens MJ, Ekia A : The double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR; structure and function. *J Interferon & Cytokine Res* 17 : 503-524, 1997
- 4) Tada S, Saito H, Tsunematsu S et al : Interferon regulatory factor-1 gene abnormality and loss of growth inhibitory effect of interferon-alpha in human hepatoma cell lines. *Int J Oncol* 13 : 1207-1216, 1998
- 5) Kroger A, Ortmann D, Krohne TU et al : Growth suppression of the hepatocellular carcinoma cell line Hepa1-6 by an activatable interferon regulatory factor-1 in mice. *Cancr Res* 61 : 2609-2617, 2001
- 6) Yano H, Iemura A, Haramaki M et al : Interferon alfa receptor expression and growth inhibition by interferon alfa in human liver cancer cell lines. *Hepatology* 29 : 1708-1717, 1999
- 7) Murphy D, Detjen KM, Welzel M et al : Interferon-alpha delay S-phase progression in human hepatocellular carcinoma cells via inhibition of specific cyclin-dependent kinases. *Hepatology* 33 : 346-356, 2001
- 8) Yasui K, Okanoue T, Murakami Y et al : Dynamics of hepatitis C virus following interferon- α administration. *J Infect Dis* 177 : 1475-1479, 1998
- 9) Neumann AU, Lam NP, Dahari H et al : Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 19 : 1088-1094, 1994
- 10) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K et al : Factors predictive of response to interferon-alpha therapy in hepatitis C virus infection, *Hepatology* 19 : 1088-1094, 1994
- 11) Shiratori Y, Kato N, Yokosuka O et al : Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. *Gastroenterology* 113 : 558-566, 1997
- 12) 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* 334 : 77-81, 1996
- 13) Sugimoto Y, Kuzushita N, Takehara T et al : A single nucleotide polymorphism of the low molecular mass polypeptide 7 gene influences the interferon response in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 9 : 377-384, 2002
- 14) Larrea E, Garcia N, Qian C et al : Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 23 : 210-217, 1996
- 15) Pirisi M, Fabris C, Toniutto P et al : Endogenous interferon-alpha concentration and outcome of interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 42 : 767-771, 1997
- 16) Capra F, De Maria E, Lunardi C et al : Serum level of soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus: A prognostic marker for responses to interferon treatment. *J Infect Dis* 181 : 425-431, 2000
- 17) Naveau S, Balian A, Degos F et al : Prognostic value of the soluble interleukin-2 receptor in chronic hepatitis C treated with interferon-alfa. Multicenter GER-CYT 04 Group. *J Hepatol* 31 : 612-617, 1999
- 18) 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
- 19) 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
- 20) Yatsushashi H, Fujino T, Matsumoto T et al : Immunohistochemical analysis of hepatic interferon alpha-beta receptor level: relationship between receptor expression and response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 30 : 995-1003, 1999
- 21) Masaki N, Fukushima S, Hayashi S : Lower th-1/th-2 ratio before interferon therapy may favor

- long-term virological responses in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 47 : 2163-2169, 2002
- 22) Kamal SM, Fehr J, Roesler B et al : Peginterferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD4 T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 123 : 1070-1083, 2002
- 23) Cramp ME, Rossol S, Chokshi S et al : Hepatitis C virus-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 118 : 346-355, 2002
- 24) Suzuki H, Tango T : A Multicenter, randomized, controlled clinical trial of interferon alfacon-1 in comparison with lymphoblastoid interferon alpha in patients with lymphoblastoid interferon alpha in patients with high-titer chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology Research* 22 : 1-12, 2002
- 25) Takagi H, Nagamine T, Abe T et al : Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 8 : 367-371, 2001
- 26) Fernandez I, Castellano G, de Salamanca RE et al : Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 38 : 314-319, 2003
- 27) Yoshioka K, Kobayashi M, Orito E et al : Biochemical response to interferon therapy correlates with interferon sensitivity-determining region in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J viral Hepat* 8 : 421-429, 2001
- 28) Nishiguchi S, Tanaka M, Shiomi S et al : Changes in hypervariable region 1 in patients with chronic hepatitis C of genotype 1b with biochemical response to interferon. *Hepatology Res* 23 : 237-250, 2002
- 29) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N et al : Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 21 : 291-297, 1995
- 30) Saracco G, Borghesio E, Mesina P et al : Prolonged treatment with different doses of interferon α -2b for chronic hepatitis type C. *J Hepatol* 27 : 56-62, 1997
- 31) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A et al : Efficacy of prolonged interferon therapy for patients with chronic hepatitis C with HCV-genotype 1b and high virus load. *J Gastroenterol* 38 : 158-163, 2003
- 32) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A et al : Randomized trial of prolonged interferon retreatment for chronic hepatitis C patients with HCV-genotype 1b and high virus load. *Hepatology Res* 25 : 364-370, 2003
- 33) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A et al : Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load. *Intervirology* (in press)
- 34) 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. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 27 : 1394-1402, 1998
- 35) Okanoue T, Itoh Y, Minami M et al : Interferon therapy reduced the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: A retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J Hepatol* 30 : 653-659, 1999
- 36) Okanoue T, Itoh Y, Kirishima T et al : Transient biochemical response in interferon therapy decreases the development of hepatocellular carcinoma for five years and improves the long-term survival of chronic hepatitis C patients. *Hepatology Res* 23 : 62-77, 2002
- 37) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
- 38) 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* 29 : 1124-1130, 1999
- 39) Nishiguti S, Kuroki T, Nakatani A et al : Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055, 1995
- 40) Camma C, Giunta M, Andreone P et al : Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: Evidence-based approach. *J Hepatol* 34 : 593-602, 2001

監修 各務伸一
編集 市田隆文
岡上 武
川崎誠治
熊田博光
佐田通夫
林 紀夫

2004

肝疾患 治療



小さきものの鼓動

～未来の根治に向けて～

