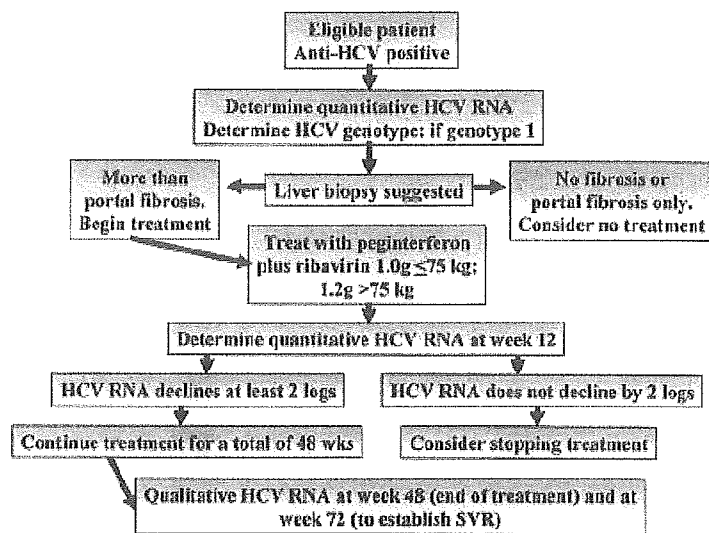
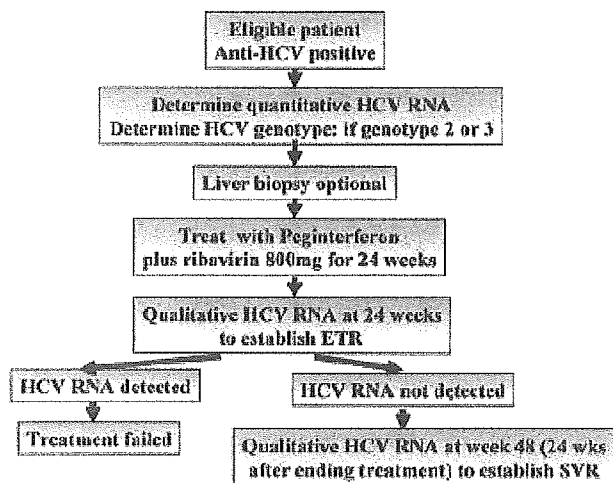


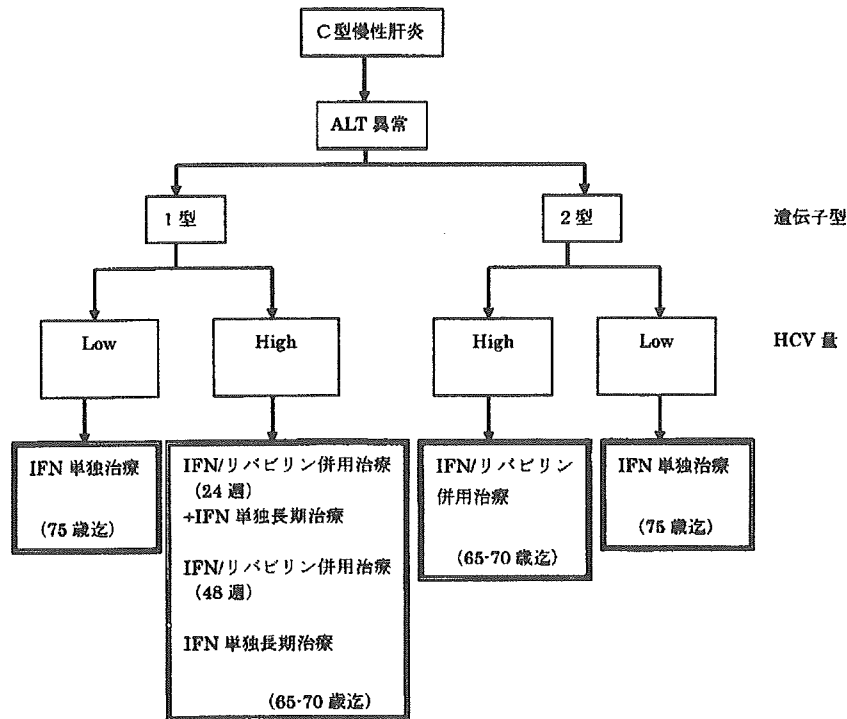
ジェノタイプ 1 型 HCV 感染患者の治療アルゴリズム (AASLD)



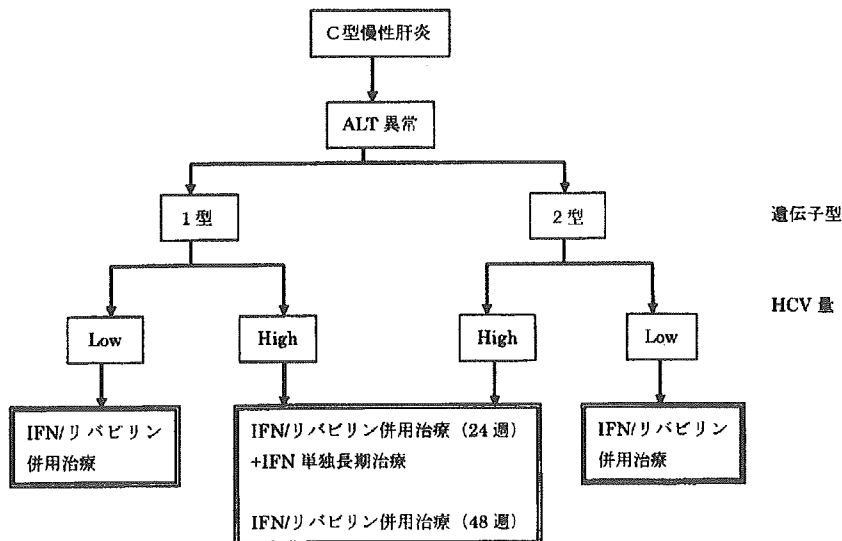
ジェノタイプ 2/3 型 HCV 感染患者の治療アルゴリズム (AASLD)



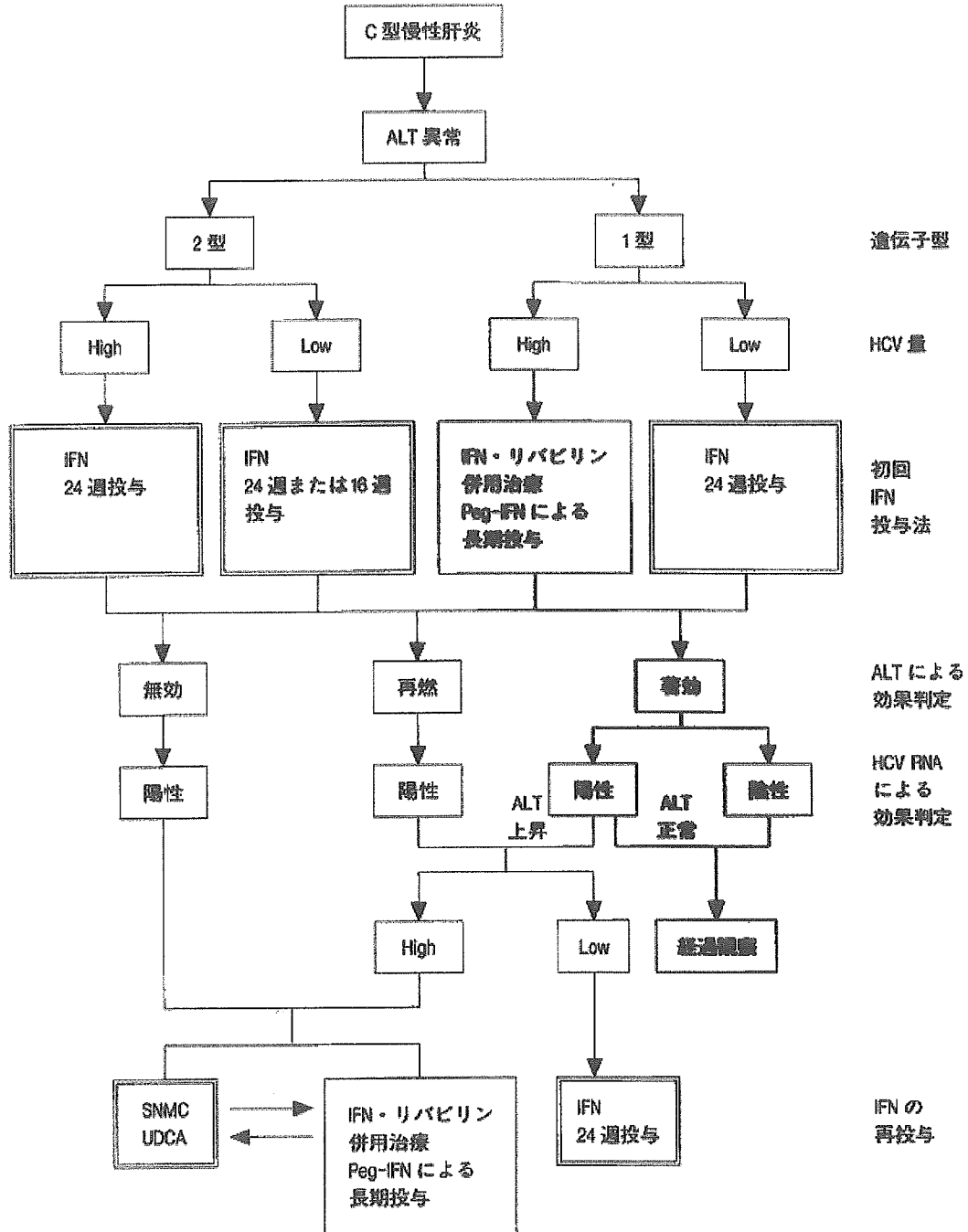
C型慢性肝炎に対するIFN 初回治療アルゴリズム(コンセンサス 2004)



C型慢性肝炎に対するIFN 再治療アルゴリズム(コンセンサス 2004)



C型慢性肝炎に対する治療アルゴリズム(診療マニュアル)



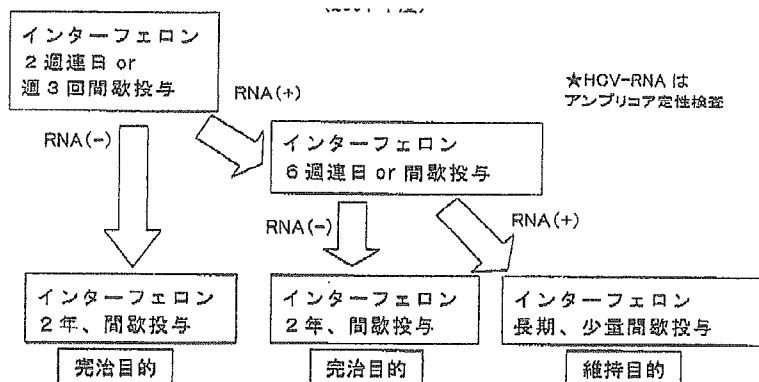
IFN 初回投与に対する治療アルゴリズム(厚労省研究班)

genotype	2a	2b	1b
ウイルス量 10 Meq/mL以上 700 Kcopy/mL以上 4000 fmol/L以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24週間)</li> <li>・コンセンサスIFN(24週間)</li> <li>・IFN(24~48週間)</li> <li>・ペグ-IFN(48週間)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24~[48]週間)</li> <li>・IFN長期(2年間)</li> </ul>
1~10 Meq/mL 100~700 Kcopy/mL 300~400 fmol/L			<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24~[48]週間)</li> <li>・IFN長期(2年間)</li> <li>・コンセンサスIFN(24~[48]週間)</li> <li>・ペグ-IFN(48週間)</li> </ul>
1 Meq/mL未満 100 Kcopy/mL未満 300 fmol/L未満	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IFN(8~24週間)</li> <li>・ペグ-IFN(24~48週間)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・IFN(24週間)</li> <li>・ペグ-IFN(24~48週間)</li> </ul>

IFN 再投与に対する治療アルゴリズム(厚労省研究班)

genotype	2a	2b	1b
ウイルス量 10 Meq/ml以上 700 Kcopy/ml以上 4000 fmol/L以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24~[48]週間)</li> <li>・コンセンサスIFN(48週間)</li> <li>・IFN(48週間)</li> <li>・ペグ-IFN(48週間)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24~[48]週間)</li> <li>・IFN長期(2年間)</li> </ul>
1~10 Meq/ml 100~700 Kcopy/mL 300~4000 fmol/L			<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグ-IFN(48週間)</li> </ul>
1 Meq/ml以下 100 Kcopy/ml未満 300 fmol/L未満			

1b 型、高ウイルス量に対する IFN 単独長期療法アルゴリズム(厚労省研究班)



## 第二項 治療目標

- C型慢性肝炎の治療目標は、肝線維化の進行を抑え、肝硬変への移行を阻止し、肝臓関連合併症、特に肝発癌を抑制することである(APASL/コンセンサス 2004)。

## 第三項 C型急性肝炎の治療適応

- C型急性肝炎の治療目標は慢性化の抑止である(APASL)。
- C型急性肝炎と診断された時点で、抗ウイルス療法を考慮する(APASL)。
- 治療開始の時期に関してエビデンスはない(AASLD/EASL)が、自然治癒の可能性を考え、発症後2~4か月で治療を開始する(AASLD)。
- 症候性の急性肝炎は無症候性の急性肝炎に比べて自然寛解率が高いので3ヶ月は経過観察すべきである(AASLD)。
- 治療開始に当たっては患者にC型急性肝炎の自然寛解率(15%)、慢性化率(85%)とインターフェロンの副作用を十分に説明すべきである(EASL)。

## 第四項 初回治療の治療適応

- 治療は、肝疾患の程度、インターフェロン治療の副作用、期待できる治療効果、合併症の有無により個別に決定されるべきである(AASLD)。

## 第五項 再治療の治療適応

- ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法による再治療は、明らかな肝線維化を有する、あるいは肝硬変の患者で、過去に非ペグ化インターフェロンによる治療に

より不応であった、あるいは再燃した例に対して考慮すべきである(AASLD)。

- 過去にペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を行った患者に対しては、ウイルス駆除が目的のペグインターフェロンとリバビリンの併用療法による再治療は適応とならない(AASLD)。

#### 第六項 年齢とインターフェロン治療適応

- 70歳を超える年齢では、治療に注意が必要である(APASL)。
- 生理的年齢が実際の年齢より重要である(EASL)。
- 高齢の患者においては、リバビリン併用療法を行おうとする場合には、ヘモグロビン値の低下による危険性を判定するために、特に心血管系の評価を含めた全身の健康状態を考慮すべきである(EASL)。
- 3-17歳の小児においては、小児を治療した経験のある医師によるインターフェロン $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法の適応がある(AASLD)。3歳以下の小児に対しての治療は禁忌である(AASLD)。
- 小児における大規模スタディはない。インターフェロン単独療法は小児においても成人同様の成績が期待できる。インターフェロンとリバビリンの併用療法のデータはない。小児における治療決定には成人同様の因子が考慮されなければならない。小児においてはインターフェロンの成長への影響など小児特有の因子がある(EASL)。

#### 第七項 ジェノタイプとインターフェロン治療適応

- ジェノタイプ 1 の患者は、ジェノタイプ 2、3の患者に比し、治療に対する反応性が悪いことはよく知られているが、ジェノタイプ自体は治療を行わない理由にはならない(EASL)。

#### 第八項 軽症C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン治療適応

- 肝生検を行った患者では、門脈域の線維化以上の患者にインターフェロン治療は適応となる(AASLD)。中等度あるいは高度の壊死・炎症および/あるいは線維化を有する患者がインターフェロン治療を受けるべきである(EASL)。
- 組織学的に軽度の患者を治療する利点は確定していない(EASL)。肝線維化がないあるいはほとんどない患者では、症状があるか肝生検で高度の活動性がない限り、抗ウイルス療法は必ずしも必要ではない(APASL)。

#### 第九項 肝硬変患者に対するインターフェロン治療適応

- 代償性肝硬変患者は治療されても良い(EASL)。Child-Pugh A の臨床的に代償性の肝硬変患者は抗ウイルス療法を考慮すべきである(APASL)。肝発癌や非代償化の抑制については、エビデンスがなく、将来の介入試験により評価されなければならぬ(EASL)。
- 非代償性肝硬変の患者は一般的に現在の抗ウイルス剤での治療は行われるべきではない。代わりに、適当であれば、肝移植を考慮すべきである(APASL)。非代償性肝硬変患者に対するインターフェロン治療は、利点があるというエビデンスがな

く、危険である(EASL)。非代償性肝硬変に対するインターフェロン治療は、絶対的禁忌である(EASL)。

#### 第一〇項 肝癌患者に対するインターフェロン治療適応

- リコメンデーションなし。

#### 第一一項 肝以外の疾患を合併する患者に対するインターフェロン治療適応

- 治療は、合併症の有無により個別に決定されるべきである(AASLD)。
- 症候性クリオグロブリン血症、糸球体腎炎、血管炎などのHCV関連肝外合併症の治療にはインターフェロン治療を考慮すべきである。しかしながら、寛解は難しく、インターフェロンの長期的な維持療法が必要になる。今後、インターフェロンとリバビリンの併用療法の有効性が検証されなくてはならない(EASL)。

#### 第一二項 肝臓移植後患者に対するインターフェロン治療適応

- 肝移植後のHCV関連疾病の治療は、インターフェロン治療の副作用の危険が増すこともあり、経験ある移植内科医の指導のもと、注意深く行われなければならない(AASLD)。

#### 第一三項 他臓器移植後患者に対するインターフェロン治療適応

- 抗ウイルス療法は、心、肺、腎移植患者には、一般的には禁忌である(AASLD)。



第一四項 自己免疫性肝炎患者に対するインターフェロン治療適応

- 自己免疫性肝炎患者に対するインターフェロン治療は相対的禁忌である (EASL/APASL)。

第一五項 インターフェロン治療の絶対的・相対的非適応患者

インターフェロン治療の絶対的禁忌:

- 現在あるいは過去の神経症あるいは重篤なうつ病
- 好中球減少症および/あるいは血小板減少症
- 肝臓以外の臓器移植
- 症候性心疾患、心不全、冠動脈疾患
- 非代償性肝硬変
- コントロールされていない痙攣
- 腎、心、あるいは肺移植患者
- 未治療の甲状腺機能亢進症
- 妊娠中
- 重篤な高血圧
- 閉塞性肺疾患
- 3歳以下
- HCV治療薬に薬剤過敏症がある

相対的禁忌:

- コントロールされていない糖尿病
- 自己免疫性疾患、特に甲状腺炎

- うつ病の既往
- コントロールされていない高血圧
- 網膜症
- 乾癬
- 症候性心疾患あるいは重篤な血管病

(AASLD/EASL/APASL)

第一六項 リバビリン治療の絶対的・相対的非適応患者

リバビリンの絶対的禁忌:

- 腎不全
- 貧血
- ヘモグロビン症
- 重篤な心疾患
- 妊娠、確実でない避妊法

相対的禁忌:

- コントロールされていない高血圧
- 老齡
- 冠動脈疾患のリスク
- 貧血

(EASL/APASL)

## 第二節 インターフェロンの標準療法

現在、最も効果が高いとされる治療法はペグインターフェロンとリバビリン(リバビリン)の併用療法である。ジェノタイプ・ウイルス量などにより投与薬剤や投与期間に若干の相違はあるが、この 2 剤を用いた治療が標準療法である点はコンセンサスが得られている。1990 年代初めにインターフェロン治療が始まって以来、インターフェロン- $\alpha$ ・インターフェロン- $\beta$ ・インターフェロン+リバビリン・ペグインターフェロン・コンセンサスインターフェロン・ペグインターフェロン+リバビリンと新たな製剤を用いた治療法が開発され、それぞれの製剤を用いた各種投与法の成績の集積を経て、現在の標準療法に至った。各ガイドラインに示された標準療法を比較するが、ガイドライン作成時期により標準療法に相違が見られるのは上記の経緯を反映していると考えられる。

### 第一項 C型急性肝炎患者の標準療法

- 急性肝炎の治療にはペグインターフェロンを用いるのが適当である(AASLD)。
- リバビリンの併用に関しては有効性が証明されておらず、症例ごとに検討する(AASLD/EASL)。
- 治療開始の時期に関してもエビデンスはない(AASLD/EASL)が、自然治癒の可能性を考え、発症後 2~4 ヶ月で治療を開始する(3)(AASLD)。症候性の急性肝炎は無症候性の急性肝炎に比べて自然寛解率が高いので3 ヶ月は経過観察すべきである(4)(AASLD)。
- 治療期間に関しても明確な根拠は無い(AASLD/EASL)が、最低 24 週間治療を行うことが妥当である(AASLD)。

- 治療開始に当たっては患者にC型急性肝炎の自然寛解率(15%)、慢性化率(85%)とインターフェロンの副作用を十分に説明すべきである(EASL)。
- C型急性肝炎に関しては標準療法確立のための RCT を行う必要がある(EASL/APASL)。

## 第二項 C型慢性肝炎患者ジェノタイプ・ウイルス量別の標準療法

- ジェノタイプとウイルス量が治療効果を規定するという事実はコンセンサスが得られている。
- AASLD を除く 5 つのガイドラインでは、ジェノタイプ・ウイルス量別に推奨される治療法が示されているが、AASLD ではジェノタイプのみを問題とし、ウイルス量による治療法のバリエーションは示されていない。
- ジェノタイプは 1 型(1a、1b)と非 1 型(2、3)に分類することが標準的である。
- ウイルス量の「多い」「少ない」の境界は  $2 \times 10^6$  copies/mL (EASL、APASL)、1.0Meq/mL; DNA プローブ法又は 100KIU/mL;アンプリコアモニタ法(診療マニュアル)、1Meq/mL と 10Meq/mL 又は 100Kcopies/mL と 700Kcopies/mL(厚労省研究班)としていた。

## 第三項 初回治療患者の標準療法

- インターフェロン治療歴のない患者(Naïve patients)に対する標準的治療法における使用薬剤は、ペグインターフェロン+リバビリンである(AASLD)。ただし、この点については各ガイドラインの発表の時期、各国の保険診療システムにより相違が

見られる(ペグインターフェロン+リバビリン/AASLD, 非ペグ化インターフェロン+リバビリン/EASL、APASL)。

- わが国のデータ集積も非ペグ化インターフェロン+リバビリンが中心となっており、ペグインターフェロンを標準的治療法として明確に推奨はしていないが、厚労省研究班では標準的治療法としてペグインターフェロンも挙げられている(厚労省研究班、表1)。
- 投与量に関してはインターフェロン:3MU 週 3 回、リバビリン: 800-1200mg/day (EASL)、インターフェロン: 6~10MU 2~4 週間連日投与、以後週 3 回投与(診療マニュアル)、インターフェロン: ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量に対し 5~6MU (コンセンサス 2004)、リバビリン: ジェノタイプ 1 に対し 1000-1200mg/day、ジェノタイプ 2/3 に対し 800mg (AASLD)で投与量の明記があった。わが国においてインターフェロン高用量・リバビリン低用量の傾向があった。
- 投与期間に関してはジェノタイプ 1: 48 週、ジェノタイプ 2/3: 24 週 (AASLD)、ジェノタイプ 1 で高ウイルス量: 48 週、ジェノタイプ 1 で低ウイルス量又はジェノタイプ 2/3: 24 週 (EASL、APASL-APASL はジェノタイプ 4 もジェノタイプ 1、高ウイルス量と同じ)、が推奨されている。
- わが国のガイドラインでは保険適応の問題もあり初回治療で推奨される投与薬剤・投与期間が多岐にわたっている(第 4 章第 1 節第 1 項アルゴリズムの項を参照)。
- 初期の治療反応性 (Early virological response; EVR) に基づいた治療期間の決定に関しては 12 週目で判定し EVR なければ原則中止 (AASLD)、インターフェロン+リバビリンでは 12 週目で EVR なくても継続するが、ジェノタイプ 1 で高ウイルス量

の場合は 24 週目に HCV RNA(+)なら中止、インターフェロン単独治療では 12 週目で HCV RNA 陽性なら中止 (EASL)、12 週目の EVR 判定は必ずしも治療中止の指標足り得ないが 24 週目で HCV RNA 陽性なら SVR は期待できない (APASL) と微妙に異なった見解が見られる。

- わが国のガイドラインでは 12 週目の HCV RNA 減少率で EVR 判定し、治療中止を検討するという記載が見られた (コンセンサス 2004)。治療初期のインターフェロン高頻度 (連日) 投与は 2~4 週連日投与 (診療マニュアル) が推奨されているが、SVR の改善はない (APASL、コンセンサス 2004) との見解もある。現状ではペグインターフェロンが主流となりつつあるので、この点に問題はない。
- 初回治療に対するアルゴリズムは AASLD、診療マニュアル、コンセンサス 2004、厚労省研究班で示されていた (第 4 章第 1 節第 1 項アルゴリズムの項を参照)。

#### 第四項 再治療患者の標準療法

- HCV 駆除を目的とした再治療は以前にペグインターフェロン+リバビリンを用いた治療歴の無い患者 (relapser と nonresponder) に対しペグインターフェロン+リバビリンを投与する (AASLD)。
- 非ペグ化インターフェロンの単独療法後の再燃例に対し 24 週のインターフェロン+リバビリン治療または 48 週の高用量インターフェロン治療を推奨しており、3ヶ月後の EVR が無ければ治療を中止する (EASL)。
- 24 週間のインターフェロン単独療法後の再燃例に対し、インターフェロン+リバビリンまたは高用量・長期間・他剤での治療を推奨する (APASL)。

- ジェノタイプ1bに対してインターフェロン $\alpha$ -2b+リバビリンの24～48週投与または2年間の非ペグ化インターフェロン長期投与またはペグインターフェロン48週投与が、ジェノタイプ2a/bに対してインターフェロン $\alpha$ -2b+リバビリンの24～48週投与またはコンセンサスインターフェロン48週または非ペグ化インターフェロン48週またはペグインターフェロン48週投与がそれぞれ推奨される治療である(厚労省研究班)。
- インターフェロン $\alpha$ +リバビリンの48週(ジェノタイプ1)、24週(ジェノタイプ2/3)が推奨されていた(コンセンサス2004)。
- 再治療に関するアルゴリズムはAASLD、診療マニュアル、コンセンサス2004、厚労省研究班で示されていた(第4章第1節第1項アルゴリズムの項を参照)。

### 第三節 インターフェロン治療の効果判定

インターフェロン治療の最終的な効果判定を、投与終了後24週時点でのHCV RNA定性検査で行うことに国内外でのコンセンサスが得られている。治療中のモニターについては、各ガイドラインで多少の相違があるが、12週時点及び治療終了時でのHCV RNA測定が、いずれのガイドラインでも推奨されている。

#### 第一項 インターフェロン治療前の検索項目

- インターフェロン治療前に検査すべき項目は、病歴・身体所見・HCV RNA(定性PCR、ジェノタイプ、定量)・治療前の血液検査データ(肝機能・腎機能・血算・血糖)・甲状腺機能・抗甲状腺抗体・病歴から疑わしいまたはリスクファクターのある

人の心機能評価・精神科的評価(特にうつ病)・妊娠検査である(APASL)。

## 第二項 インターフェロン治療の効果のモニター

- 治療開始時、開始後 12 週、治療終了時、治療終了後 24 週時に HCV RNA を測定すべきである(AASLD/APASL)。
- 上記に加えてジェノタイプ 1 に対してインターフェロン+リバビリン療法施行中は、24 週時にも HCV RNA を測定すべきである(EASL)。
- インターフェロン治療中のウイルス量モニターの意義は明確にされていない(APASL)。
- わが国のガイドラインでは記述の内容から開始時・12 週・治療終了時・治療終了 24 週後の RNA 測定に意義があろうことが読み取れるが、明確に推奨される測定時期を示した項はない。
- ALT 値を中心とする肝機能のモニターに関しては 24 週毎 (EASL)、4 週毎 (APASL) に行うことが推奨されている。
- 治療開始前の肝生検に関しては EASL にのみ記載が見られ、線維化の進行や、肝硬変の有無を見るためには必要な検査であるとしている。

## 第三項 インターフェロン治療の副作用のモニター

- 治療開始後 4 週間は毎週血算の測定、治療中 12~24 週毎と治療終了後 24 週で甲状腺機能の確認、うつ症状などの精神科的問題の有無の確認、治療中と治療終了後 24 週までの避妊の確認が推奨される(EASL)。



- 血算(2、4、6週と以後4週毎)、甲状腺機能(12~24週毎)、有症状患者に対する精神科的評価・胸部レントゲン・眼科的・耳鼻科的評価・心機能評価、避妊(治療終了後24週まで)の確認が推奨される(APASL)。
- 診療マニュアルでは副作用に関する詳細な記述があったものの、具体的な経過観察の方法についての記述はなかった。

#### 第四項 インターフェロン非投与例のモニター

- 肝炎が非活動性であるためにインターフェロン治療が開始されなかった患者に対して、4~5年に1回の肝生検が推奨される(EASL)。

#### 第五項 インターフェロン治療の効果判定基準

インターフェロン治療の効果判定に用いられる用語をガイドライン間で比較した。

- 治療開始後早期の治療効果を示す EVR (Early Virological Response)については、12週での判定で治療前 RNA 量と比較して 2log 以上の低下(AASLD)、3ヶ月または24週の RNA 陰性化(EASL)、12週で HCV RNA 陰性化または RNA の減少(コンセンサス 2004)、4週および8週の RNA 陰性化(厚労省研究班)と定義が分かれていた。
- 治療終了時の HCV RNA 陰性化を示す ETR (End of Treatment Response)については AASLD、EASL、APASL で定義されていた。
- インターフェロン治療の最大の目標であるウイルス駆除を実質的に表す SVR (Sustained Virological Response)に関してはいずれのガイドラインも治療終了後24

週の HCV RNA 陰性をもって定義されていた。

- HCV RNA の陰性化が得られなくともトランスアミナーゼの正常化がみられる Biochemical response については、APASL で言及されていた。
- 治療効果を示す用語としては著効・再燃・無効(診療マニュアル)、完全著効・不完全著効・無効(厚労省研究班)、それらの混合(コンセンサス 2004)が見られた。著効、完全著効は SVR と同義、再燃はインターフェロン投与中に HCV RNA 陰性化やトランスアミナーゼの低下を認めたが、投与終了後に RNA 陽性化・トランスアミナーゼの上昇が見られた場合を示し、無効(Non responder)は投与中も RNA 陰性化を認めなかった場合を示していた。

## 第四節 インターフェロンの治療成績

インターフェロン単独療法に始まり、インターフェロン+リバビリン併用療法、ペグインターフェロン単独療法、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療成績について、投与量・投与期間ごとに膨大な量の報告がこれまでになされている。ここでは、今後標準治療として選択されるペグインターフェロン+リバビリン併用療法およびペグインターフェロン単独療法の治療成績についてのみ記載する。

### 第一項 インターフェロン初回治療の成績

#### 1) ペグインターフェロン+リバビリン併用療法

- 海外で行われたインターフェロン治療歴のない C 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン+リバビリン療法の SVR 率は 54-56%である(図4-1) (5, 6)。
- 投与効果は、C 型肝炎ウイルスのジェノタイプおよびウイルス量に大きく左右される。ジェノタイプ 1 型の SVR 率は、29-52%で、ジェノタイプ 非 1 型では、76-86%である(図 4-2, 4-3) (5-7)。
- 本邦で行われた臨床試験におけるジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量患者に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の SVR 率は、ペグインターフェロン  $\alpha$ -2b+リバビリンで 41%、ペグインターフェロン  $\alpha$ -2a+リバビリンで 61%であった(図 4-4)。

#### 2) ペグインターフェロン単独療法

- 海外で行われたインターフェロン治療歴のない C 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン単独療法の SVR 率は、39%である。肝硬変を含む進展した C 型慢性

肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha$ -2a 90 $\mu$ g 48 週投与及び 180 $\mu$ g 48 週投与の SVR 率は、それぞれ 15%、30%であった(8)。ペグインターフェロン $\alpha$ -2b 0.5 $\mu$ g/kg、1.0 $\mu$ g/kg、1.5 $\mu$ g/kg の 48 週投与の SVR 率は、それぞれ 12%、25%、23%であった(9)。

- 本邦で行われたペグインターフェロン単独療法の臨床試験では、ペグインターフェロン $\alpha$ -2a 90 $\mu$ g、180 $\mu$ g48 週投与の SVR 率は、それぞれ 27%、36%であった。