

図4-1 ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の海外での成績(SVR 率)

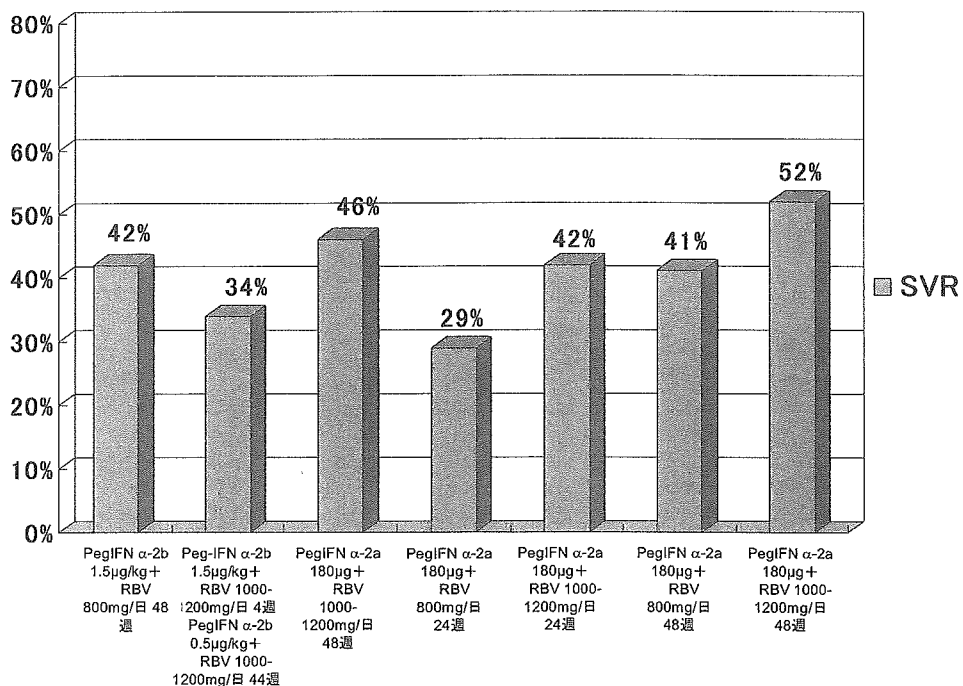


図4-2 ジェノタイプ 1 型に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の海外での成績(SVR 率)

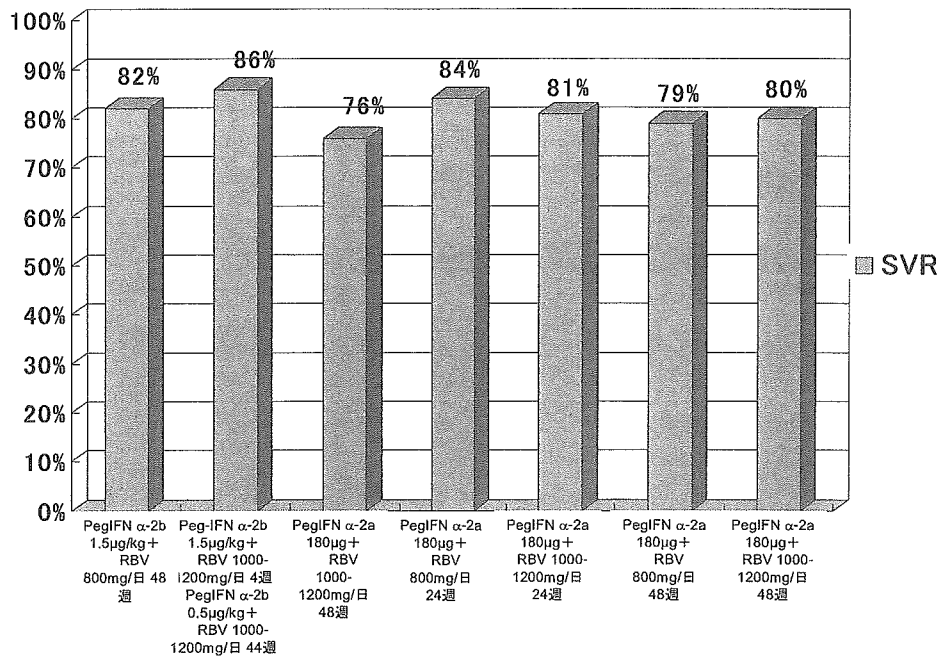


図4-3 ジェノタイプ 非1型に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の海外での成績(SVR 率)

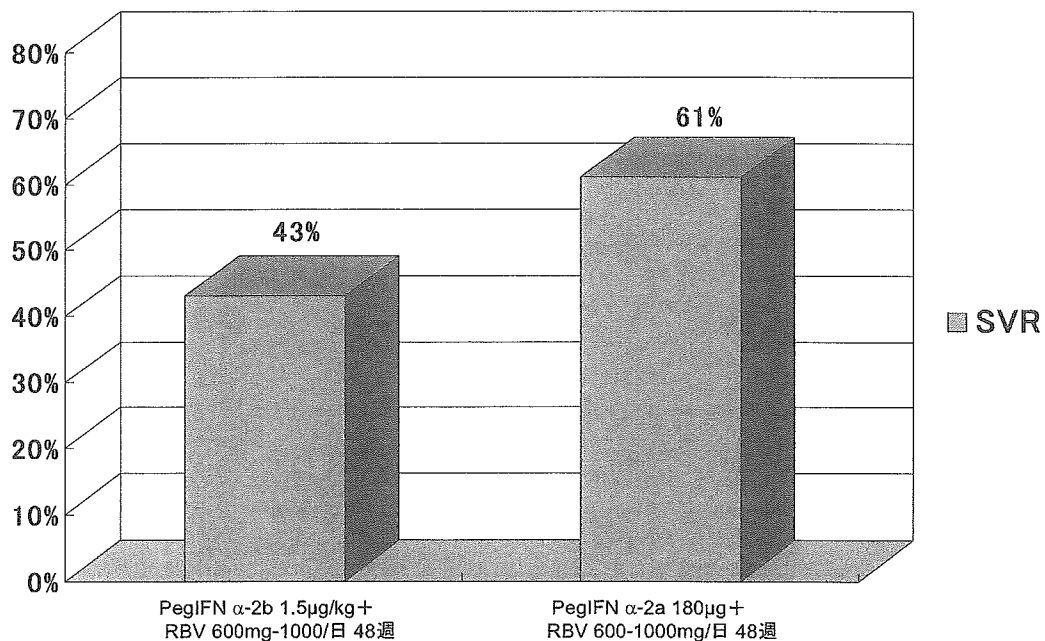


図4-4 インターフェロン投与歴のないジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量患者に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の本邦での成績

第二項 インターフェロン再治療の成績

- インターフェロン治療歴のある C 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療成績に関しては、AASLD ガイドラインでのみ言及されている。元となった海外の臨床試験の成績を図4-5、6に示す(10, 11)。
- 前回治療時インターフェロン投与中 HCV RNA が陰転化していたが、治療終了後陽転化した再燃例(relapser)とインターフェロン投与中一度も HCV RNA が陰性化しない無効例(non-responder)で治療成績が異なることが知られており、前者の方が良好な成績が期待できる。
- 本邦で行われたインターフェロン無効例に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の成績を図4-7に示す。

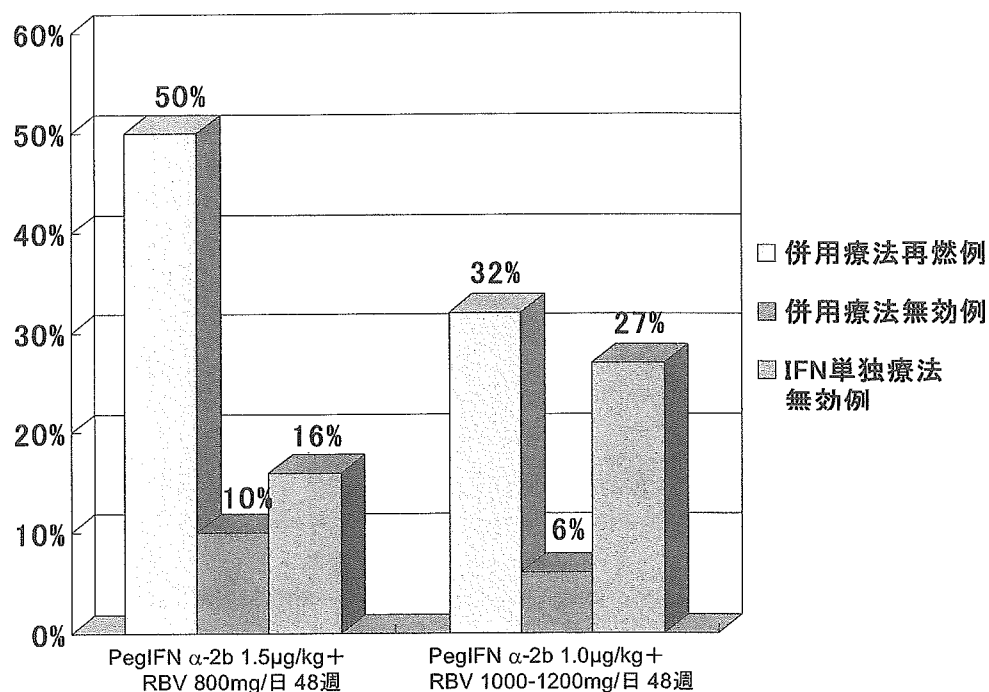


図4-5 インターフェロン併用療法再燃例および無効例、IFN 単独療法無効例に対するペグインターフェロン α -2b+リバビリン併用療法の海外での成績(SVR 率)

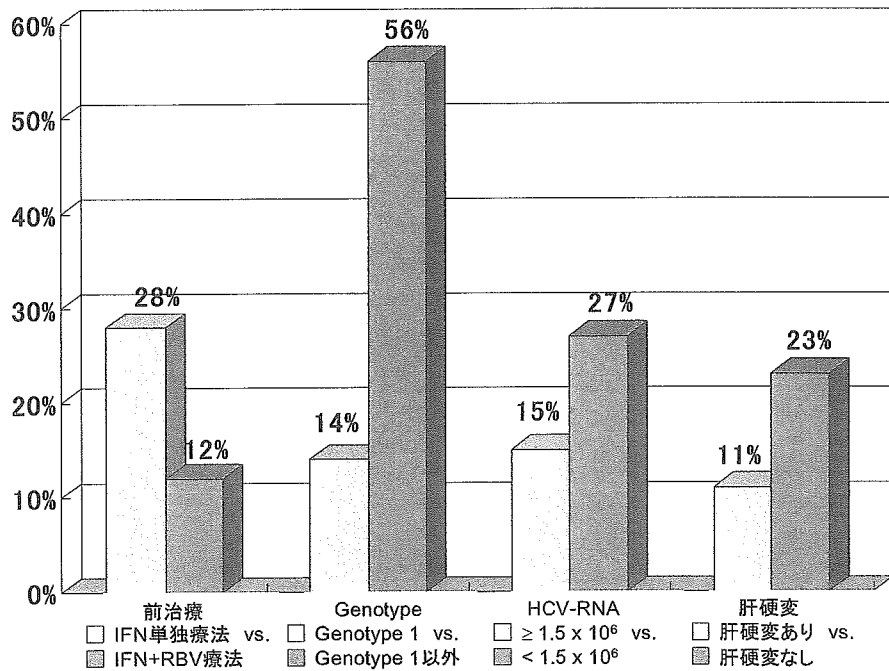


図4-6 インターフェロン単独療法およびインターフェロン+リバビリン併用療法無効例に対するペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法の海外での成績(SVR率)

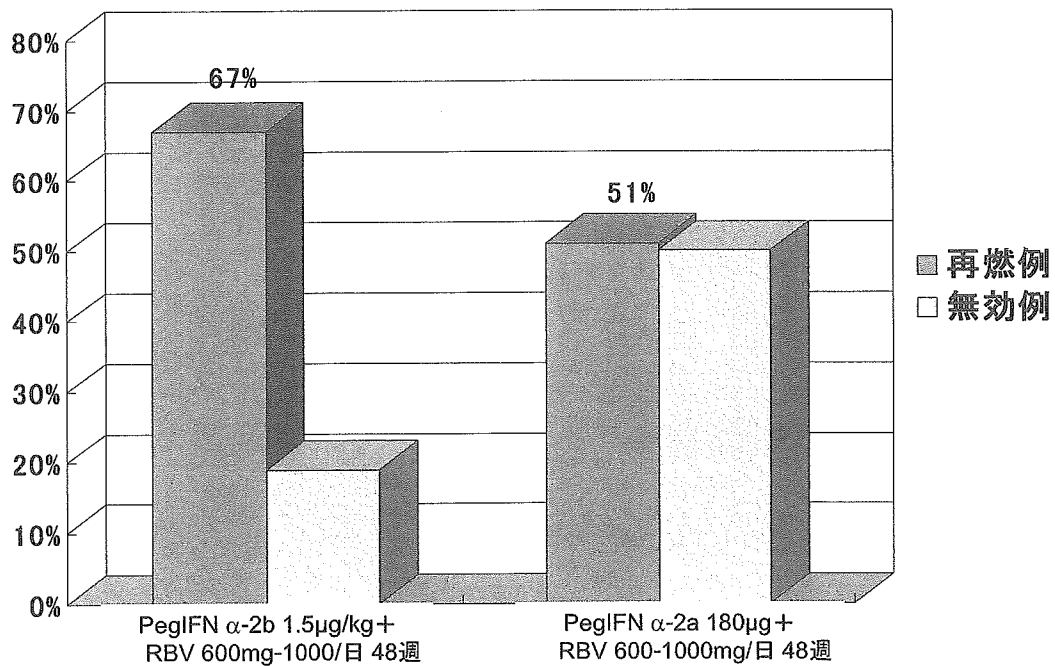


図4-7 インターフェロン単独療法再燃例および無効例に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の本邦での成績(SVR率)

第三項 SVRが得られた場合の患者の利益

- SVR が得られた場合の患者の利益は、1)線維化の寛解(12)、2)肝細胞癌の発生予防(13, 14)、3)肝不全および肝関連死の抑止、4)生活の質(QOL)の改善(15)である(APASL)。
- SVR が得られた場合、肝細胞癌の発生が抑制される(コンセンサス 2004)(14, 16-21)。

第四項 インターフェロン治療効果予測因子

- インターフェロン SVR 率に影響する因子は、年齢、性、ウイルスジェノタイプ、HCV RNA 量、肝の線維化の程度である(APSL)(22, 23)。
- インターフェロン SVR 率に影響する因子は、ウイルスジェノタイプおよび HCV RNA 量(23, 24)、Interferon Sensitivity Determining Region (ISDR)変異の有無(25)、年齢、性、感染期間、飲酒歴、人種、体重、肝の線維化の程度、肝への鉄沈着量、インターフェロン投与量、投与期間、リバビリン併用の有無、コンセンサスインターフェロン使用の有無である(コンセンサス 2004)。

第五節 インターフェロンの副作用

第一項 インターフェロン・リバビリン治療の副作用

- ペグインターフェロンとリバビリン併用の副作用の頻度は非ペグ化インターフェロンとリバビリン併用の副作用と同様であり、およそ 75%の患者に出現する(AASLD)。
- ペグインターフェロンの単独投与は非ペグ化インターフェロン単独に比較して発熱

や倦怠感の副作用は軽減されるが、血小板減少や好中球減少など血球性副作用に十分注意する(コンセンサス 2004)。

- インターフェロンに関連する副作用は好中球減少、抑うつ、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症(AASLD, EASL, 診療マニュアル), 精神神経症状、視覚障害、疲労、筋肉痛、頭痛、嘔気と嘔吐、皮膚過敏症、微熱、不眠症、間質性肺炎、(AASLD, 診療マニュアル)、体重減少、聴覚障害、耳鳴、脱毛(AASLD)、腎障害、糖尿病、自己免疫疾患、口腔病変(診療マニュアル)である。
- インフルエンザ症状と抑うつについては、ペグインターフェロン α -2a+リバビリン療法の方がインターフェロン α -2b+リバビリン療法より頻度が少ない(AASLD)。
- リバビリンに関連する副作用は溶血性貧血、疲労感、皮膚掻痒感、皮疹、副鼻腔炎、新生児奇形、痛風である(AASLD)。
- インターフェロンとリバビリンの併用による副作用関連死として自殺、心筋梗塞、敗血症、脳卒中の報告がある(AASLD)。

第二項 インターフェロン・リバビリン治療の副作用対策

- インターフェロン投与中、血算を定期的に測定すべきでインターフェロンとリバビリン併用の場合は最初の4週間は毎週測定すべきである(EASL)。
- エリスロポエチン、G-CSF はインターフェロンとリバビリンの血球系の副作用を軽減させるが、ペグインターフェロンとリバビリンの投与を中止したり、減量させるという手段と比較してより有効であるとするデータは不十分である(AASLD)。
- インターフェロン投与中と投与後6ヶ月は甲状腺機能を3から6ヶ月毎に測定す

べきである(EASL)。

- リバビリン投与中と投与後 6 ヶ月は強制的な避妊が必要である(AASLD、EASL、APASL)。
- 治療最初の数週は副作用が特に強いがアセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬のような鎮痛薬で管理しうる(AASLD)。
- 自殺や自殺企図が報告されているので感情の状態、特に抑うつに関しては定期的に評価すべきである(EASL)。

第六節 インターフェロン長期投与療法

- 難治例でもインターフェロンの 1 年以上の投与ではウイルス駆除率の増加が期待される。またインターフェロン長期投与によりウイルス駆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(コンセンサス 2004)。
- 1 年以上の長期投与を行うと有効率は高くなると考えられる(診療マニュアル、厚労省研究班)。
- 初回治療としてはジェノタイプ 1b, 1Meq/mL 以上、100kcopy 以上、300fmol/L 以上に対してインターフェロン長期(2年)が治療選択の 1 つとして考慮されるべきである(厚生省研究班)。
- 再治療としてはジェノタイプ 1b, 1Meq/mL 以上、100kcopy 以上、300fmol/L 以上に対してインターフェロン長期(2年)が治療選択の 1 つとして考慮されるべきである(厚労省研究班)。

第七節 特殊患者グループに対するインターフェロン治療

HCV 感染者が他疾患を合併する場合のインターフェロン治療についてまとめた。これらのグループでは治療に伴う危険が大きく、経験豊富な臨床医のもと注意深い治療が要求される。各ガイドラインを比較すると、AASLD が最もインターフェロン治療の適応を広く設定している。

第一項 HIV感染患者に対するインターフェロン治療

- 欧米では HIV 感染者の 25%が HCV に感染しており、すべての HIV 感染者は HCV 検査をすべきである(AASLD)(26)。
- HIV+HCV 重複感染者の 6%は HCV 抗体を産生できないため、HCV 抗体が陰性でも HCV RNA を測定する必要がある(AASLD)(27)。
- HIV/HCV 重複感染者は、肝疾患の進行が HIV 非感染者より速い(AASLD,EASL)(28)。
- HIV 感染が良好にコントロールされている患者では HCV の治療適応がある(EASL)。
- HIV 重複感染者の SVR 率は HIV 非感染者より低い(AASLD)。
- CD4 陽性リンパ球数が高い方が SVR 率が高いとする報告がある(AASLD)。
- 第 1 選択の治療は 48 週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法である(AASLD)。
- 欧米からの 3 報告では駆除率はジェノタイプ 1 型で 14-29%、ジェノタイプ非 1 型では 62-73%とされている(AASLD)。

- リバビリン投与は骨髄機能低下のある患者、Zidovudine や Stavudine 併用患者では貧血等副作用に十分注意が必要である。また可能なら ddi(didanosine)はリバビリン投与開始する前に他薬に変更すべきである(AASLD)。
- HIV 感染合併非代償性肝硬変患者は肝移植の候補となりうる(AASLD)。
- 国内のガイドラインで HIV 重複感染者の HCV 治療について言及したものはない。

第二項 腎障害合併・透析患者に対するインターフェロン治療

- 腎障害患者において肝生検を実施するかどうかの判断は危険性と必要性を個別に検討する必要がある(AASLD)。
- 腎障害・腎不全合併 HCV 感染者に対してはインターフェロン治療を考慮してよい(AASLD)。
- 透析患者においては、注意深い観察のもと、ペグインターフェロン α -2a135 μ g 週1回の投与を考慮してもよい(AASLD) (29)。
- 透析患者へのインターフェロン投与は、重大な副作用の発生率や、インターフェロンの減量・中止を要する率が高い(AASLD)。
- 軽～中等度腎障害(透析を要しない)の患者では、投与量などを個別に考える必要がある(AASLD)。
- 腎不全患者や透析患者にリバビリンは禁忌である(AASLD、APASL)。クレアチニンクリアランスが 50ml/min 以下の患者には投与すべきではない(AASLD)。

第三項 肝移植待機患者に対するインターフェロン治療

- 非代償性肝硬変患者に対しては移植を考慮すべきであり、インターフェロン治療の効果や安全性については確かなデータがない(AASLD)。
- 非代償性肝硬変患者の中で、比較的軽症な患者に対しては、経験ある臨床医の慎重な経過観察のもと、低用量から抗ウイルス治療を開始してもよい(AASLD)。
- 肝移植の候補患者では、移植前にウイルス駆除が得られれば、移植後の感染率が低くなるため、治療に伴う危険が十分許容できるものであればインターフェロン治療を行った方がよい(AASLD)。
- 非代償性肝硬変患者におけるインターフェロン治療は、危険であり、かつ有益であるというエビデンスはないため、適応とはならない(EASL)。
- 非代償性肝硬変患者においては、エリスロポエチン製剤や G-CSF、GM-CSF 等の Growth Factor 製剤の使用により、インターフェロンの減量を避けられる可能性がある(AASLD)。

第四項 他臓器移植待機患者に対するインターフェロン治療

- AASLD、EASL、APASL とも移植待機中の患者についての記載はない。
- 臓器移植後(心、肺、腎)の患者に対するインターフェロン治療は禁忌である(AASLD、EASL、APASL)。

第五項 覚醒剤常用患者に対するインターフェロン治療

- 静注薬物常用者は、抗ウイルス療法が奏功しても再感染の危険が高いため、イン

ターフェロン治療をすべきではない(EASL)。

- 静注薬物常用者または離脱治療中の患者が抗ウイルス治療を望む場合、適切な経過観察を受ける意思があれば適応から除外すべきではない(AASLD)。
- 国内のガイドラインには薬物常用者についての記載がない。

第六項 多量飲酒者に対するインターフェロン治療

- アルコールがウイルス血症を悪化させ治療への反応を阻害するため、多量飲酒者を治療すべきではない(EASL)。
- 多量飲酒者ではインターフェロン治療前にアルコール依存症の治療を優先させるべきであり、インターフェロン治療中は完全に断酒するか、機会飲酒のみに制限するのが妥当である(AASLD)。
- APASL、国内ガイドラインには多量飲酒者の治療についての記載がない。

第七項 うつ病患者に対するインターフェロン治療

- 重度のうつ病患者へのインターフェロン投与は絶対禁忌である(AASLD、EASL、APASL)。
- うつ病の既往のある患者は相対禁忌である(APASL)。
- 良好にコントロールされているうつ病患者は治療適応がある(AASLD)。

第八項 HBV重複感染患者に対するインターフェロン治療

- いずれのガイドラインにも記載がない。

第八節 その他のC型慢性肝炎治療

インターフェロンのアジュバントとして、あるいは補助的に用いられる治療法をまとめた。これらは本邦では広く用いられている治療であるが、AASLD や EASL にはこれらについての記載がない。APASL では、グリチルリチンやウルソデオキシコール酸による治療が有益なのかどうかは不明とされている。肝移植については、各ガイドラインによる適応条件を簡潔に記載した。国外のガイドラインは脳死肝移植を前提とした記載であり、その内容が本邦にそのまま適用されるわけではない。

第一項 グリチルリチン

- 静脈注射用グリチルリチン製剤は 10 年以上の長期投与により発癌率を低下させる可能性があり、血清 ALT 値が低下した例の方が発癌率は低かった(コンセンサス 2004)。
- グリチルリチンによる治療が有益であるかどうかは不明である (APASL)。

第二項 ウルソデオキシコール酸

- ウルソデオキシコール酸は血清 ALT や γ GTP 値を改善する可能性がある(コンセンサス 2004)。
- ウルソデオキシコール酸による治療が有益であるかどうかは不明である (APASL)。

第三項 小柴胡湯

- APASL では、小柴胡湯等の漢方薬を投与する際、特にインターフェロンと併用す

る場合は肝、腎、肺毒性に注意すべきとされている。

- 本邦ではインターフェロンとの併用は間質性肺炎の危険から禁忌である。
- 小柴胡湯使用を推奨するガイドラインは国内、国外ともない。

第四項 瀉血(除鉄)療法

- 瀉血(除鉄)療法は ALT 値を改善し、肝炎の活動性を沈静化させると考えられ、肝線維化および発癌を抑制する可能性がある(コンセンサス 2004)。

第五項 肝移植

- 非代償性肝硬変患者では脳死肝移植を検討すべきである(AASLD、EASL、APASL)。
- 余命1-2年の肝硬変、すなわち Child C、治療困難な腹水、繰り返す消化管出血、重度の脳症、細菌性腹膜炎などを合併する患者では脳死肝移植を考慮すべきである(EASL)。
- Child-Pugh 9点以上、利尿剤抵抗性腹水、内視鏡的にコントロール困難な門脈圧亢進性消化管出血、特発性細菌性腹膜炎、繰り返す脳症、その他、肝肺症候群・栄養不良など致命的だが移植により回復可能な肝外徴候を合併する患者は、脳死肝移植の適応がある(APASL)。
- 肝細胞癌合併例については、一定の条件を満たせば肝移植適応である。(EASL、APASL)。
- 国内では、ミラノ基準(3cm 以下 3 個以下または 5cm 以下 1 個)を満たす肝細胞癌

を合併した Child 分類の B または C の肝硬変患者では生体肝移植が推奨される (コンセンサス 2004)。

- なお、コンセンサス 2004 および慢性肝疾患マニュアルには、肝細胞癌の合併のない肝硬変に対する脳死および生体肝移植の適応基準の記載はない。

参考文献

1. Kao JH, Chen DS. Transmission of hepatitis C virus in Asia: past and present perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:E91-96.
2. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S173-178.
3. Alberti A, Boccato S, Vario A, Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S195-200.
4. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
7. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
8. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L,

Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.

9. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.

10. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC, Jr., Esposito SP, et al. A Randomized Trial of Pegylated Interferon alpha-2b Plus Ribavirin in the Retreatment of Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2453-2462.

11. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023; discussion 1947.

12. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-524.

13. Omata M, Yoshida H, Shiratori Y, Shiina S. Progression from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma: Natural course and treatments. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl 3:S434-S436.

14. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, et al.

Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174–181.

15. Ware JE, Jr., Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999;30:550–555.

16. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Iijima A, 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* 1998;27:1394–1402.

17. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, et al. Interferon therapy lowers 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* 1999;30:653–659.

18. Okanoue T, Itoh Y, Kirishima T, Daimon Y, Toyama T, Morita A, Nakajima 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. *Hepatol Res* 2002;23:62–77.

19. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, 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;29:1124-1130.

20. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, et al. Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.

21. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-602.

22. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31:211-218.

23. Shiratori Y, Omata M. Predictors of the efficacy of interferon therapy for patients with chronic hepatitis C before and during therapy: how does this modify the treatment course? *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:E141-151.

24. Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, Yasuji A, Koida I, Saitoh S, Hashimoto M, et al. Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994;19:1088-1094.

25. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C,

Ogura 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.

26. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-837.

27. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:340-344.

28. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-569.

29. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003;42:631-657.