

厚生労働科学研究研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

## C型肝炎治療の中断防止ガイドラインについて

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 林 紀夫

平成18（2006）年 3月

## C型肝炎治療の中断防止ガイドラインについて

### 班員名簿

班長	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学	教授
班員	清澤 研道	信州大学医学部・内科学第二講座	教授
	岡上 武	京都府立医科大学大学院医学系研究科 消化器病態制御学	教授
	熊田 博光	国家公務員共済連合会・虎の門病院・消化器科	副院長
	井廻 道夫	昭和大学医学部・第二内科	教授
	加藤 道夫	独立行政法人・国立病院機構・大阪医療センター 消化器科	地域医療連携 推進部長

### [事務局]

大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘二番二号

Tel: 06-6879-3621

Fax: 06-6879-3629

## 目 次

### I. 総括・分担 研究報告書

C型肝炎治療の中断防止ガイドラインについて . . . . . 1

II.研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 19

III.研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 24

## I. 総括・分担 研究報告

## 厚生科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)

### 総括・分担 研究報告

# 「C型肝炎治療の中断防止ガイドラインについて」

主任研究者：林 紀夫 大阪大学 教授

#### 1. はじめに

大規模臨床試験の結果から、C型慢性肝炎に対するIFN療法の抗ウイルス効果は、主にウイルス側の要因—ウイルス量と遺伝子型—により規定されることが明らかにされている。すなわち、遺伝子型1aあるいは1b型は2aあるいは2b型に比しIFN治療に対して抵抗性であり、また、ウイルス量が多い患者は少ない患者に比べIFNに反応しにくい。IFN単独治療を受けた患者をサブグループで解析すると1型高ウイルス量症例の著効（SVR; sustained viral response）率は5%にすぎないことが示され、このような患者群（日本ではC型肝炎患者の約60%を占めている）に対する治療効果をどのように改善するのか、このことがIFN治療の最大の課題としてその後の研究開発の焦点におかれることとなった。難治例に対してIFNの総投与量を増やすという考え方は、1回投与量の増量と投与期間の延長という2つの観点から検討が行われた。日本の標準的な投与量である6MUを超える高用量の投与については、副作用の出現率が高くなることなどからSVRの上昇を明確に導くことができなかった。一方、投与期間の延長に関しては、6ヶ月投与に比

べ12ヶ月投与により明らかにSVRが向上することが示された。この投与期間の延長によるSVRの増加は1型高ウイルス量患者でみられるが、他の患者群では6ヶ月投与と12ヶ月投与の間に有意な差は認められなかった。このような経緯を踏まえて、欧米では早くから12ヶ月のIFN治療が認可されていた。日本では2002年2月よりそれまで6ヶ月に制限されていたIFNの使用期間の制限が撤廃された。

リバビリンは1972年に開発されたプリン骨格をもつ合成核酸アナログで、in vitroで広範囲のRNAウイルスおよびDNAウイルスに対して抗ウイルス活性をもつ経口薬剤である。日本では単独の抗ウイルス薬としては未承認であるが、欧米では、ウイルス性呼吸器感染症など多様なウイルス性疾患について承認されている。C型慢性肝炎に対するリバビリン単独治療についてはHCVに対する抗ウイルス効果は認められなかった。しかし、1998年に、IFNとの併用により、IFN単独治療に比べSVRが有意に上昇することが相次いで報告された。引き続き、PEG-IFNとリバビリン併用治療について大規模な臨床試験が行われ、IFN/リバビリン併用治療を凌ぐ成績が報告された。

投与期間については、IFN/リバビリン併用治療、PEG-IFN/リバビリン併用治療ともに、遺伝子型1型に対しては24週投与に比し48週投与で有意にSVRが高く、遺伝子型1型以外では24週投与と48週投与に有意差はなく24週投与で十分であると報告されている。日本でも1b型かつHCV RNA量がアンプリコアオリジナル法で100 KIU/ml以上の高ウイルス量例に対して、IFN $\alpha$ -2b 6MUとリバビリンの48週間投与とPEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5  $\mu$ g/kgとリバビリンの48週間投与の多施設無作為割付比較試験が行われた。PEG-IFN $\alpha$ -2bとリバビリンの併用治療で254例中121例(48%)、IFN $\alpha$ -2bとリバビリンの併用治療で252例中113例(45%)が著効となり、高いウイルス消失率が得られた。さらに、1型高ウイルス量症例以外についてもPEG-IFN $\alpha$ -2bとリバビリンの併用治療の臨床試験が行われ、80~90%の高いSVRが得られている。このような経緯から、わが国において、2004年12月より1型高ウイルス症例に対する48週間のPEG-IFN $\alpha$ -2b/リバビリンの併用治療が保険認可され、難治性であるGenotype1型高ウイルス量例の治療効果に大きな向上が期待できるようになり<sup>1,2</sup>、また2005年12月よりその他の症例(初回の低ウイルス量症例は除く)に対する24週間のPEG-IFN $\alpha$ -2b/リバビリン併用治療が認可された。さらに、IFN自己注射やPEG-IFN $\alpha$ -2a単独療法による長期投与における有用性も期待されている。

こうしたC型慢性肝炎に対する治療法の進歩のなかで、治療中断への対策は大きな課題である。治療中断の原因は、治療の副作用出現による中止と患者要因による治療

中断の2つに大別されるが、いずれにせよ治療中断によって治療効果が低下することは明らかであるため、十分な中断予防措置が施されるべきであり、また副作用出現時には速やかに適切な処置を行う必要がある。本研究では、従来型のIFN単独療法、IFN単独療法の自己注射、PEG-IFN単独療法、IFN/リバビリン併用療法ならびにPEG-IFN/リバビリン併用療法におけるこうした治療中断への対策を検討する。

## 2. 治療による副作用中止について

### ① IFN単独療法

1992年にC型慢性肝炎に対するIFN単独療法が保険認可されてから14年が経過する。標準投与法は、2週間連日投与の後、週3回投与である。治療期間については、前述の通り、治療後のウイルス再燃抑制による長期投与の有用性が明らかになったため、2002年より6ヶ月間の期間制限が撤廃された。

現在の全ての抗ウイルス療法は、IFN治療を基本としているため、初めに、IFN単独療法における副作用とその対策について述べる。

#### 1) 副作用とその対策

##### (i) 発熱およびインフルエンザ症状

注射後4~8時間頃から発熱することが多く、筋肉痛、頭痛などインフルエンザ類似の症状が出現するが、通常、投与を続けていくうちに慣れの現象がみられ、症状は改善していく。症状が強い場合は、解熱鎮痛剤が有効である(解熱剤の使用によって治療効果が下がることはない)。また、発汗が強い場

合は、十分な水分・塩分の補給が必要である。倦怠感、食欲不振、筋肉痛などの自覚症状は、平熱になってからも長期に持続することがある。

#### (ii) アレルギー症状

治療開始初期に発疹、掻痒感や蕁麻疹が出現することがある。程度が強い場合は、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、ステロイド軟膏で治療を行う。

#### (iii) 精神症状（うつ状態など）

不眠、不安感やいらいら感あるいは気分が落ち込んだり、ぼんやりしたり、物事に集中できなくなるなどの精神症状が出現する場合がある。重篤なうつ病の場合、自殺例も報告されているので十分な注意が必要である。患者本人はこれらの症状に気づかないことが多いので、家族にも十分に注意を促しておく。明らかなうつ傾向がみられた場合には、速やかに治療を中止する。

#### (iv) 呼吸器症状

労作時の息切れや乾性咳が出現した場合、間質性肺炎を疑って検査を進める。診断が確定すれば IFN 治療は中止する。

#### (v) 糖尿病

口渇、多尿、体重減少などが出現した場合は、糖尿病を疑い、検査を行う。重篤な耐糖能異常を認める場合には、IFN 治療は中止する。

#### (vi) 甲状腺機能異常

頸部腫大、頰脈、動悸、多汗などの症状（甲状腺機能亢進）や、皮膚乾燥、活動性の低下などの症状（甲状腺機能低下）が出現した場合、甲状腺機能異常を疑う。多くの場合、治療開始3カ

月以降に発症する。軽度の異常であれば治療継続は可能であり、治療終了後より甲状腺機能は徐々に回復する。

#### (vii) 眼症状

眼底出血により治療開始2~3ヵ月以降に飛蚊症、視野欠損、眼痛などの症状が出現することがある。軽度の場合は、治療を継続できる場合もあるが、原則として治療は中止する。特に、高血圧や糖尿病の合併症例では注意が必要であり、治療中に定期的な眼底検査を実施する。

#### (viii) 脱毛

治療開始数ヵ月以降から脱毛を認めることがあるが、多くは軽症で3~4ヶ月がピークであり、治療終了数ヵ月（~1年）で元の状態に戻る。脱毛は IFN  $\alpha$  投与時に多くみられる。

#### (ix) 血球減少

IFN 治療によって、投与初期より、白血球（好中球）や血小板の減少がみられることが多いので、連日投与を行う最初の2週間は週3回以上の末梢血検査を行い、これらの血球数の低下がみられる場合は、IFN 投与量を減量するか、血球数が回復するまで IFN を休薬する。赤血球の緩徐な低下を認めることがあるが、通常軽度であり、IFN 単独治療では、貧血の進行によって IFN の減量や休薬を必要とすることはほとんどない。

#### (x) 尿蛋白

IFN  $\beta$  投与で尿蛋白がみられる場合があるが、通常、一過性で経過観察が可能である。

\*尚、他の薬を服用する場合には、主治医に確認するよう指導する(小柴胡湯との併用は禁忌である)。

## ② IFN単独療法の自己注射

2005年4月に、IFN $\alpha$ 製剤によるIFN単独療法の自己注射が保険認可となり、従来の週3回の通院治療から、経過良好であれば2週間に1度の外来受診で治療が継続できるようになった。以下に、IFN自己注射の注意点と副作用を示す。

### 1) IFN自己注射の目的と方法

IFN $\alpha$ 製剤の自己注射の投与方法は、従来通り、連日または週3回投与である。投与時間は、朝よりも夜間(就寝前)に投与した方が副作用(発熱やけん怠感など)が少ないという報告があるため、夜間(就寝前)に行なうことが推奨されている。IFNは、遮光の上、10°C以下(冷蔵庫内)で食物などと区別して清潔に保存する。冷蔵保存が必要でない製剤も存在する。冷蔵庫内の保管場所によっては、凍結することがあるので、冷凍庫や冷風吹き出し口付近など低温となる場所は避ける。また、ラベルに表示してある使用期限を過ぎた注射液は使用しないよう指導する。尚、医療機関から持ち帰る際や旅行時、夏場に携帯する場合には、保冷バックなどを使用して10°C以下に保存するよう温度管理に配慮することが必要である。自己注射の予定日に注射をし忘れた場合は、次の予定日からの注射とし、このような場合でも、次の予定日の注射は、2回分を一度にせず1回分のみを注射するよう指示する。

### 2) 副作用

現在まで症例数の蓄積がなく、今後の検討が必要であるが、基本的には従来のIFN製剤と副作用の種類や頻度は変わらないものと考えられる。ただし、皮膚潰瘍、皮膚壊死が出現した場合は、すぐに主治医に連絡するよう指導する。短期間の同部位への連続した注射が原因であるので注意するよう予め指導しておく。

今後、自己注射による長期投与症例の増加が予想される。現在は、IFN長期投与で重篤な副作用は報告されていないが、今後症例数の増加に従って、重篤な副作用が出現する可能性があるため、十分な注意を要する。

## ③ PEG-IFN (PEG-IFN $\alpha$ -2a) 単独療法

### 1) PEG-IFN製剤の副作用とその特徴

C型慢性肝炎に対するIFN治療に関する大きな進歩のひとつとして、ペグ化IFNの開発と臨床応用をあげることができる。一般に、薬剤のペグ化とは薬剤排泄の遅延、抗原性の低下、薬効の変化などを目的として、人工の高分子であるPEGを薬剤に付加し修飾することをいう。従来型のIFN製剤は体内での半減期が約8時間であり、有効な血中濃度を保つためには毎日あるいは2日に1回の投与が必要である。IFNのペグ化の最大の利点は体外排泄が遅延することであり、このため1週間に1回の投与で安定した血中濃度が維持される。現在IFNのPeg化製剤は2種類存在し、ひとつは組換え型IFN $\alpha$ -2aに40 kDaのPEGを共有結合させたもの、もうひとつは組換え型



IFN $\alpha$ -2b に 12 kDa の PEG を共有結合させたものである。両者はほぼ同等の効能があると考えられているが、臨床における両剤の厳密な比較試験はいまのところ行われていない。

一般に、欧米での比較試験では、PEG-IFN 製剤は単独治療でもリバビリンとの併用治療でも従来型 IFN 製剤に比べ有効率が高いことが示されている。一方、日本の臨床試験では、リバビリンとの併用において PEG-IFN は従来型 IFN 製剤に比べて非劣性であることは証明されているが、Peg 製剤が従来型 IFN より SVR で有意に優るとの成績は出されていない。これはひとつには対照となる従来型 IFN の 1 回投与量が、欧米では 3 MU と日本の 6 (~10) MU に比べて少ないことが原因である可能性がある。いずれせよ PEG-IFN は従来型 IFN と少なくとも同等の効果を有する製剤であり、週 1 回投与でよいということから認容性の高い優れた薬剤であるといえる。

PEG-IFN 製剤でも従来型 IFN と同様の副作用がおりうる。即ち、投与後早期の副作用として発熱、頭痛、筋肉痛などのインフルエンザ様症状と白血球や血小板の減少などの血液検査上の異常ならびに長期投与によりひきおこされる副作用として、皮膚掻痒、脱毛、眼底出血、うつ症状、甲状腺機能異常、糖尿病、間質性肺炎、肺線維症、不整脈などである。

PEG-IFN 製剤の副作用の特色として、紅斑などの注射部位反応が約 4 割に認めるほか、初期のインフルエンザ様症状が軽度であることと血球減少作用が比較的強いことを挙げるができる。好中球減少は投与後 2 週前後から出現し、その後やや改善す

る傾向がある。一方、血小板減少は投与後 2 週前後で出現し、その後も投与中は継続することが多い。また、PEG-IFN $\alpha$ -2a では、稀ではあるが投与後期において急激な血小板減少が起こっているため、注意を要する。

2005 年 12 月 31 日までの日本国内における PEG-IFN $\alpha$ -2a の単独投与例は約 20,000 例と推計されているが、このうち副作用として好中球減少 651 件 (Grade4 (重篤な副作用) 203 件)、血小板減少 692 件 (Grade4: 86 件)、間質性肺炎 56 件 (全て Grade4)、その他約 3,600 件 (Grade4: 約 400 件) が報告されている。PEG-IFN 製剤は薬剤のクリアランスが悪いことから従来型 IFN 製剤よりもまして副作用の出現については注意が必要である。なお、現時点では、PEG-IFN 単独療法には、PEG-IFN $\alpha$ -2a 製剤にのみ保険認可が下りている。

## 2) PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独治療の副作用に対する対策

### (i) 血球減少への対応

- 各投与直前に血液学的検査を実施し、減量・投与中止基準を参考に投与量を決定する。

### 休薬・減量の基準

	半量(90 $\mu$ g)減量	中止
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満	500/mm <sup>3</sup> 未満
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	25,000/mm <sup>3</sup> 未満
ヘモグロビン量	—	8.5 g/dL 未満

### (ii) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) または急激な血小板減少の早期発見とその対処法

- 紫斑, 鼻出血, 歯肉出血等の出血症状に

注意する。患者が出血症状に気づいた場合には必ず医療機関に連絡をとるよう  
に指導する。

- 急激な血小板減少が発現した際には直ちに本剤の投薬を中止する。
- 血小板数が 20,000/mm<sup>3</sup> 未満または出血症状が認められる場合には、プレドニゾロン 1 mg/kg を投与し血小板数や出血症状の経過を観察する。また、症状に応じて血小板輸血、 $\gamma$ -グロブリン大量静注等の ITP の治療指針に準じた対応を考慮する。
- 血小板数が 20,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ出血症状が認められない場合には、無治療で血小板数や出血症状を注意深く観察する。

#### (iii) 間質性肺炎の発見とその対処法

投与期間全体を通して、発熱、咳、呼吸困難等の呼吸器症状に注意し、これらの症状があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施する。間質性肺炎の所見が得られた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ステロイド剤の投与等の適切な処置を速やかに開始する。間質性肺炎の発症は、3 : 2 の割合でやや男性に多い。また、間質性肺炎治療中に細菌性・真菌性肺炎を併発して死亡に至った例があり、注意を要する。

従来の IFN 製剤の場合と同様、小柴胡湯との併用により間質性肺炎を惹起することがあるので、小柴胡湯との併用は禁忌である。

#### (iv) 脳出血

脳出血は自然発症例に比し頻度的に多く

はないが、高齢者・男性・高血圧症例では十分な管理をする必要がある。

#### ④ PEG-IFN (PEG-IFN $\alpha$ -2b) /リバビリン併用療法

##### 1) PEG-IFN/リバビリン併用療法の治療背景

Genotype 1 型では、PEG-IFN/リバビリン 48 週投与の標準治療を施行しても 30-40%は治療後ウイルスが再燃する。Brouwer ら<sup>3</sup>は、長期投与の治療効果を検討するため、300 例の C 型肝炎症例を、IFN/リバビリン併用 18 ヶ月、IFN 単独 18 ヶ月、IFN/リバビリン併用 6 ヶ月の 3 群に分けて、ウイルス再燃率や著効率の比較を行った。各群とも IFN は、IFN $\alpha$ -2b3MUx3/week が投与され、リバビリン併用は 1000-1200mg/day であった。この結果、Genotype 1 型での治療終了後のウイルス再燃率は、順に 13%、38%、38%、著効率は 43%、16%、34%であったと報告し、18 ヶ月の IFN/リバビリン併用長期投与の有効性が示されている。

Genotype 2、3 型に対しては副作用軽減のための治療期間の短縮や薬剤の減量が試みられている。Dalgard ら<sup>4</sup>は、治療歴のない Genotype 2、3 型 122 例に対して PEG-IFN $\alpha$  2b1.5  $\mu$  g/kg/week + リバビリン 800-1400mg/day 投与を行い、HCV RNA が 4 週、8 週で陰性化した 95 症例 (78%) を 14 週にて治療終了とした結果、90% (85/95) の著効率が得られたと報告した。さらに Mangia ら<sup>5</sup>は、Genotype 2、3 型の 283 例を PEG-IFN/リバビリン併用療法の 12 週/24 週投与群 (治療開始 4 週後に HCV RNA が陰性化した症例は 12 週投与、陰性化しなかった症

例は24週投与)と24週投与群に無作為に割り付けた。PEG-IFN $\alpha$ 2bは標準投与量である1.5 $\mu$ g/kg/weekでなく1.0 $\mu$ g/kg/weekとし、リバビリンは欧米での標準投与量1000-1200mg/dayが投与された。12週/24週投与群に割り付けられた213症例のうち、投与開始4週後にHCV RNAが陰性化した133例(62%)が12週投与となった。この結果、12週/24週投与群と24週投与群の治療終了時点のウイルス陰性化率は各々85%、79%、治療後24週のウイルス陰性化率、即ち著効率は各々77% (164/213)、76% (53/70)とほぼ同等の治療効果が得られた(12週投与症例での著効率は85%であった)。副作用による中止は、24週投与群では70例中4例(5.7%)であったが、12週/24週投与群では213例中5例(2.3%)と少なく、特に、12週投与の133症例のうち、副作用中止は1例(0.8%)のみであったと報告した。また、Hadziyannisら<sup>6</sup>は、1311例のC型肝炎症例(Genotype1型740例、Genotype2/3型492例)に対し、PEG-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g/weekに、併用するリバビリン量を標準投与量1000-1200mg/day(体重75kg未満は1000mg/day、以上は1200mg/day)群と800mg/dayの減量投与群に分け、さらに投与期間を24週と48週に分けて4群比較を行った。この結果、Genotype1型では、既報のごとく、48週投与のリバビリン標準投与量群の著効率が最も高かったが、Genotype2、3型での著効率は、24週でリバビリン減量投与群84%、標準投与量群81%、48週投与で減量投与群79%、標準投与量群80%と4群に差を認めず、Genotype2、3型ではリバビリン投与量800mg/day併用24週投与でも著効率が低下しないことが示され

ている。

以上のように、Genotype2型や3型では、標準治療であるPEG-IFN/リバビリン併用24週投与で十分な治療効果が得られるため、副作用の軽減を目指した治療期間の短縮や薬剤の減量が試みられ、良好な成績が報告されている。一方、Genotype1型ではさらなる著効率の向上を目指した治療法の工夫が必要である。即ち、Genotype1型における標準治療であるPEG-IFN/リバビリン併用48週間の治療の完遂のための副作用軽減策あるいはウイルスの陰性化が遅い症例を対象とした長期投与などが今後重要である。したがって、副作用中止の予防策は、特にわが国のC型肝炎の約7割を占めるGenotype1型症例に対しての意義が大きく、こうした症例に少なくとも48週間のPEG-IFN/リバビリン併用投与を完遂するための対策が必要とされる。

## 2) 薬剤減量(中止)と治療効果

Genotype1型高ウイルス量群に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法(48週投与)の日本の臨床試験では、前述の通り、全症例の48%(45/72)にウイルス学的著効を認めた。このうち、PEG-IFN、リバビリン、あるいは両剤の減量や休薬を行った症例の著効率は、各々52%(26/50)、53%(24/45)、46%(16/35)であり、用量変更がなかった症例の著効率63%(45/72)と大きな差はなかった。一方、治療中止した症例での著効率は19%(10/52)と低かったことから、減量や休薬をしても治療を完遂することが治療効果向上のための必要条件であると考えられている。

薬剤を減量した場合の治療効果については、米国での大規模な臨床試験の解析結果

から推定できる<sup>17</sup>。図1にPEG-IFN/リバビリン併用療法におけるPEG-IFN投与量ならびに体重(kg)当たりのリバビリン投与量と著効率との関係を示しているが、PEG-IFNの標準投与量である1.5 $\mu$ g/kgから0.5 $\mu$ g/kgへ減量されても著明な著効率の低下はなく、また、PEG-IFN1.5 $\mu$ g/kg投与ならびに0.5 $\mu$ g/kg投与のいずれも場合の体重(kg)当たりのリバビリン投与量についても、8mg/kg程度までの減量であれば著効率の大きな低下は認めていない<sup>1</sup>。さらにPEG-IFN/リバビリン併用療法における具体的な両剤の減量とEVR(early virologic response; 治療開始12週時点でHCV RNA陰性化または治療前HCV RNA量の1/100以下に低下)の関係では、治療後12週までのPegIFN投与量あるいはリバビリン投与量のいずれかが予定投与量の80%以上であればEVR率は60%以上となるが、両剤ともに80%未満の投与量となると、EVR率は33%にまで低下することが示されている<sup>7</sup>。この報告では、EVRが得られた症例では著効率が72%であったのに対し、EVRが得られなかった症例(98例)からは1例もウイルス排除に成功していない。したがって、投与開始後12週までの両薬剤の減量は、予定投与量の20%までが望ましいと考えられる。

### 3) 薬剤投与状況と副作用中止原因

臨床試験における年齢別の薬剤継続、減量、中止の割合を表1に示した。全体では、用量変更がなかった症例は28%で、約半数にいずれかあるいは両剤の減量または休薬を要し、21%の症例は治療中止となった。60才以上の高齢者では、用量変更のない症例は18%と若年者に比し少なく、また中止

率も高いため、高齢者においては治療経過中、特に注意を要するものと考えられる。

次にPEG-IFN/リバビリン併用療法(48週投与)の副作用中止原因を表2に示す。これらを集計すると、副作用中止例の約半数が血球減少によるものであることがわかる。特に60才以上の高齢者では、ヘモグロビン減少によるものが多く、若年では好中球減少によるものが多い(表3)。

### 4) PEG-IFN/リバビリン併用療法における副作用中止に対する予防策

治験成績の解析から、減量や中止の要因として、投与前ヘモグロビン値14g/dl未満、好中球数2000/mm<sup>3</sup>未満、血小板12万/mm<sup>3</sup>未満、年齢65歳以上、女性が有意な因子として挙げられている。こうした症例では、治療中特に注意が必要であり、規定の定期検査(治療開始後8週間は毎週、その後は4週に1回の血液検査)以外にも個々の症例に応じた検査施行の判断が必要である。以下に、項目に分けてその対策を述べる。

#### (i) 好中球減少への対応

基本的には投与開始後の好中球数の推移を定期的に観察し、規定の基準に従って適宜減量を行うことで対処が可能である。具体的には、好中球数が750/mm<sup>3</sup>未満になった場合にPEG-IFNを半量に減量し、その後の好中球数の推移を低下傾向が安定するまで観察する。その後、好中球数が750/mm<sup>3</sup>以上に回復した場合には、PEG-IFNの総投与量が著効率に関与することから、可能であれば再度増量する。一方、海外ではG-CSFの併用が有用であることを示唆する報告が散見される。減

量もしくは中止にもかかわらず、好中球数減少の改善が得られず、感染症等が危惧される場合には、緊急的な処置の一つとして G-CSF の投与で好中球数が回復するという報告がある（日本では G-CSF は保険適応外）。なお、前述の通り、投与開始前の好中球数が 2,000 未満の場合は、減量を要する頻度が高くなるので、十分な観察を行うなど慎重に投与する（図 2）。

#### 休薬・減量の基準

	半量に減量	中止
白血球数	1500/mm <sup>3</sup> 未満	1000/mm <sup>3</sup> 未満
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満	500/mm <sup>3</sup> 未満
血小板数	80,000/mm <sup>3</sup> 未満	50,000/mm <sup>3</sup> 未満

#### (ii) ヘモグロビン低下への対応

治療開始前のヘモグロビン値が 14g/dL 未満の場合は、治療中に 10g/dL 未満（リバビリン減量基準）に低下する可能性が高いので、注意深い観察が必要である（図 3）。また、治療開始前のヘモグロビン値が 14g/dL 以上であっても、治療 2 週時点のヘモグロビンの低下幅が治療開始前に比べて大きい場合（2g/dL 以上）には、その後のリバビリン減量や中止の可能性が高いので注意を要する。ヘモグロビン低下時には、多くの場合、リバビリン減量を行うことで対処が可能である。ただし、高齢者の場合は、若年者に比べて腎機能が低下していることによってリバビリン血中濃度が上昇し貧血が進行することがある。こうした場合には、リバビリン減量を行っても貧血が改善せず、投与中止にいたることがあるので注意を要する。

リバビリン減量以外にヘモグロビン低下を

軽減させる可能性のある方法として、海外ではエリスロポエチンの週 1 回の投与でヘモグロビンの上昇が得られ、リバビリンの至適用量を維持できることが報告されている（日本ではエリスロポエチンは保険適応外）。また、女性では、治療前に鉄剤を投与することにより、貧血による中止を回避できる場合がある。

#### (iii) 皮膚症状への対応

投与開始後 1～8 週間以内に風疹様の丘疹や紅斑が出現することが多い。こうした皮膚症状は、無処置で軽快する例もあるが、通常 1 ヶ月以上持続する。一般には、症状が限局している場合にはステロイド軟膏を用い、さらに痒みを伴う場合には抗ヒスタミン剤を併用する。また、症状が広範囲に及ぶ場合には抗ヒスタミン薬または抗アレルギー薬の内服などの対症療法を行う。

皮膚症状による治療中止は多くないが、時に重篤な症状となるため、治療前より患者に皮膚症状の副作用について十分に説明し、発症時には皮膚科専門医の受診を含めた速やかな対処を行うことが重要である。

#### (iv) 注射部位反応への対応

PEG-IFN/リバビリン併用療法では注射部位の紅斑やそう痒感の発現が比較的多くみられる。ただし、これが原因で減量・中止に至ることはほとんどない。対処法としては、まず PEG-IFN の皮下注射を行う際に、同一部位への繰り返し投与を行わず、上腕、大腿、腹部、臀部等順番に場所を変えて注射す

る。また、注射後は注射部位を揉まないように患者への指導を行う。注射部位反応が認められた場合、多くは3日以内、遅くとも2週間以内には回復するが、ステロイド軟膏の使用等でより早期に軽快する。

### 3. 患者要因による治療中断について

#### 1) 治療中断の原因

患者要因による治療中断は、患者が多忙で来院できないことによって中断される場合と治療への動機付けが不十分なことによって患者判断にて中断されてしまう場合に大別される。

#### 2) 患者要因による治療中断への対策

##### (i) 患者が多忙なことによる中断

治療が長期間に及ぶ場合、患者が多忙のために来院ができず、治療が中断される場合が少なくない。現在、C型慢性肝炎の初回治療で低ウイルス量の場合などではIFN単独治療となるが、前述の通り、週3回の通院治療が必要であったIFN単独治療の自己注射が可能となり、経過良好であれば2週間に1度の外来受診で治療が継続できるようになった。糖尿病に対するインスリン注射のように、インターフェロン自己注射の注意点と副作用への対処法をわかりやすく解説した説明書が必要である。また、PEG-IFN $\alpha$ -2a単独治療についても、注射部位の発赤など以外には特別な副作用はなく、週1回の通院のため、患者の利便性は上がるが、投与前に当日の血液検査の結果の確認が必要であるため、多忙な患者には適応が限定される。

##### (ii) 治療への動機付けが不十分なことに

##### よる中断

治療への動機付けが不十分であるために、中等度以下の副作用の出現などにより患者の自己判断で治療が中断されてしまうことがある。治療を始める前に、治療(ウイルス排除)による自然史の改善効果、即ち、治療によって肝細胞癌発症や肝疾患関連死が抑制できる可能性があることや治療による副作用の種類、頻度とその発現時期について十分に患者に説明をしておく必要があり、このためには、わかりやすい患者向けの解説書が有用であると考えられる。

## 文 献

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
3. Brouwer JT, Nevens F, Bekkering FC, et al. Reduction of relapse rates by 18-month treatment in chronic hepatitis C. A Benelux randomized trial in 300 patients. *J Hepatol*. 2004;40:689-95.
4. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, et al.

- Treatment with Pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology*. 2004;40:1260-5.
5. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et. al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005. 23;352:2609-17.
  6. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, 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;140:346-55.
  7. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.

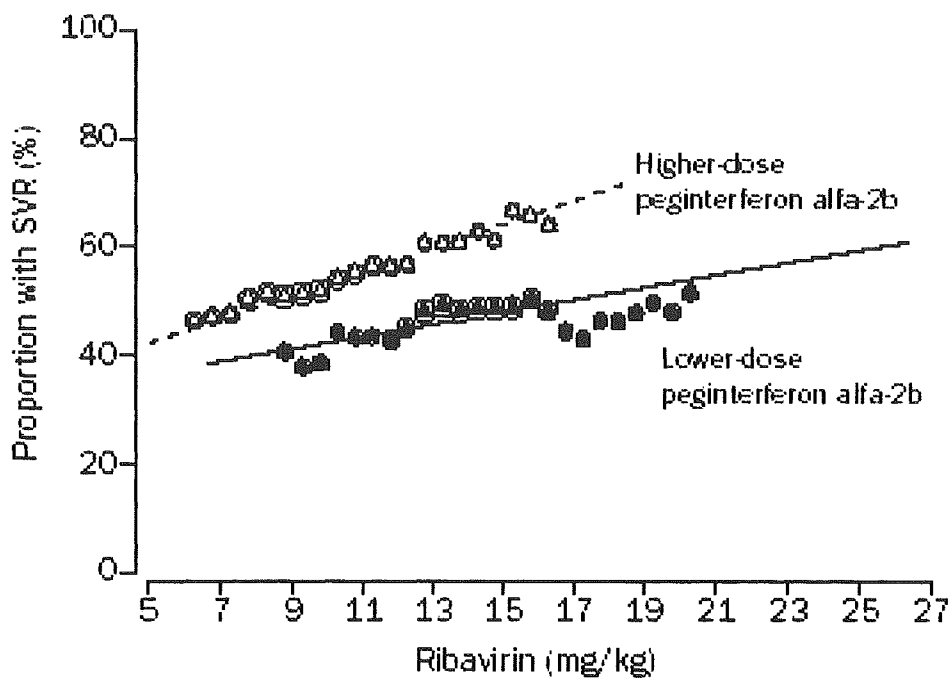


図 1. PegIFN/リバビリン併用療法における PegIFN 投与量ならびに体重当たりのリバビリン投与量と EVR 率との関係 (文献 1)

High-dose peginterferon alfa-2b:  $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,

Low-dose peginterferon alfa-2b:  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$



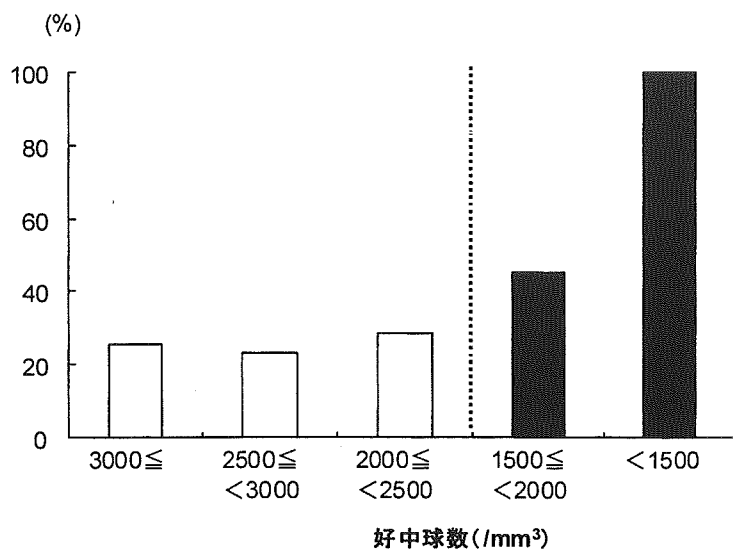


図 2. PEG-IFN/リバビリン併用療法における治療前の好中球数と治療中好中球数 750/mm<sup>3</sup> 以下への低下率 (n = 254)

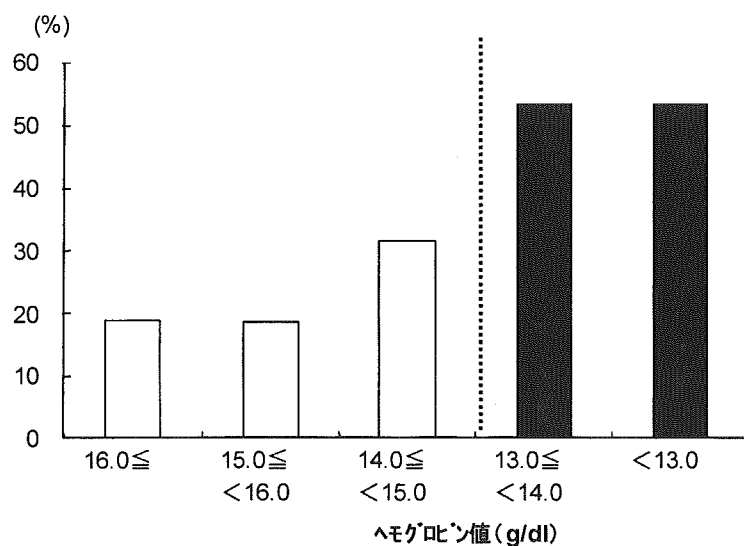


図 3. PEG-IFN/リバビリン併用療法における治療前のヘモグロビン値と治療中ヘモグロビン値 10g/dl 以下への低下率 (n = 254)

	年齢区分(才) (上段:例数、下段:%)				合計
	<40	40-<50	50-<60	60≤	
用量の変更なし	13	21	25	13	72
	37.1	42.0	26.3	17.6	28.3
PegIFN $\alpha$ -2b の減量又は休薬	11	13	13	13	50
	31.4	26.0	13.7	17.6	19.7
Ribavirin の減量又は休薬	1	6	21	17	45
	2.9	12.0	22.1	23.0	17.7
両剤の減量又は休薬	5	3	13	14	35
	14.2	15.0	13.7	18.9	13.8
投与中止	5	7	23	17	52
	14.2	14.0	24.2	23.0	20.5
合計(例数)	35	50	95	74	254

表 1. PegIFN/リバビリン併用療法における薬剤継続/減量/中止 (年齢別)

器官大分類/副作用名	発現件数	中止件数
感染症および寄生虫症		2
気管支炎	1	0
膀胱炎	15	0
単純ヘルペス	6	0
ヘルペスウイルス感染	2	0
帯状疱疹	3	0
鼻咽頭炎	86	1
肺炎	1	0
尿路感染	4	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		0
血液およびリンパ系障害		2
貧血	22	2
リンパ節症	5	0
内分泌障害		5
甲状腺機能亢進症	5	3
代謝および栄養障害		3
食欲不振	226	3
脱水	1	0
糖尿病	1	0
精神障害		3
うつ病	12	1
不眠症	179	1
易刺激性	34	1
抑うつ症状	19	1
神経系障害		3
健忘	2	0
意識レベルの低下	4	0
浮動性めまい	1	1
味覚異常	69	0
顔面神経麻痺	1	1
頭部不快感	2	0
頭痛	242	1
感覚減退	34	0
意識消失	2	0
記憶障害	7	0
坐骨神経痛	2	0
白質病変	1	0
眼障害		2
眼痛	18	0
網膜滲出物	17	0
網膜出血	16	1

網膜静脈閉塞	2	0
網膜症	7	0
視力低下	3	0
耳および迷路障害		0
ろう	1	0
心臓障害		2
心房細動	2	1
頻脈	2	0
血管障害		0
ほてり	11	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2
咳嗽	77	0
労作性呼吸困難	5	1
嘔声	5	0
間質性肺疾患	1	1
咽喉頭疼痛	55	0
湿性咳嗽	1	0
鼻漏	21	0
鼻粘膜障害	1	0
胃腸障害		2
腹痛	124	0
便秘	60	0
下痢	87	1
白色便	1	0
歯肉出血	7	0
歯肉炎	4	0
舌炎	6	0
軟便	18	0
悪心	155	0
口腔内不快感	7	0
胃不快感	45	0
口内炎	58	1
嘔吐	38	0
肝胆道系障害		0
皮膚および皮下組織障害		5
皮膚炎	3	0
湿疹	32	0
紅斑	29	0
発疹	153	4
顔面浮腫	2	0
多汗症	18	0
爪の障害	4	0
そう痒症	160	1
丘疹	4	0
蕁麻疹	8	0