

2. インターフェロン・リバビリン療法の効果予測

京都府立医科大学消化器病態制御学教授 岡上 武

key words chronic hepatitis C, interferon, peginterferon, ribavirin, HCV dynamics

動 向

平成16年10月20日現在、わが国では難治性C型慢性肝炎治療の第一選択はインターフェロン (rIFN α 2b) とリバビリン (Rib) 併用24週間投与であるが、欧米では数年前からlong-acting IFNであるpeginterferon (PEG-IFN) とRib併用48週間投与が標準的治療となっている。

従来C型肝炎へのIFN治療の効果を規定する因子として、血中HCV RNA量、HCV遺伝子型、肝線維化の程度 (stage) があげられてきた。すなわち、ウイルス量が少なく、遺伝子型2で肝線維化が進展していない例は完治しやすく、その逆は完治しにくい。しかし、IFN/Rib併用療法での治療効果はIFN単独療法ほど血中HCV RNA量に左右されず、遺伝子型1b、HCV RNA量が850 KIU/ml以上の例でも治癒することがある。IFN/Rib併用療法では治療開始早期の血中HCV RNAの動態 (ウイルス減少度や陰性化時期) が早期の効果予測に有用で、医療経済上からもこの方面の研究が精力的に行われてきた。これら因子以外に年齢、性、体重、人種差もIFN/Rib併用療法の治療成績に影響を及ぼすといわれている。

A. IFN, Rib 併用24週間治療の効果予測

我々は以前IFN単独療法では血中ウイルス量は2相性 (first phase, second phase) に減少することを報告し (J Infect Dis, 1998), その後Neumannらはfirst phaseはIFNの直接的抗ウイルス効果を, second phaseは抗ウイルス効果プラス感染肝細胞排除を反映し, 最終的な治療効果にはsecond phaseが重要であると報告した (Science, 1998). 以後, IFN/Rib併用療法でもウイルス排除を規定するのはsecond phaseで, 効果予測にもfirst phaseはあまり重視されてこなかった。しかし, その後同じグループが, IFN単独治療においてfirst phaseも治療効果予測に重要で, 投与開始24時間後 (first phase) に前値の98%以上減少せず, かつ250,000 copies/ml以下にならない例は100%完治しないと報告したり, すなわち治療開始24時間後の血中ウイルス量 (250,000 copies/ml以下) とウイルス量減少度 (前値の98%以上) で100%無効予測 (negative predictive value: NPV) が, 71%著効予測 (positive predictive value: PPV) が可能であることを示した。すなわち, first phaseはsecond phaseに大きな影響を及ぼすことを意味し, 我々もIFN/Rib併用療法で同様の成績を得ており

(未発表), IFN/Rib 併用療法においても著効を得るためにはIFNの抗ウイルス効果が重要であるといえる。

IFN/Rib 併用療法において, 治療効果を左右する因子を多変量解析すると遺伝子型 (2型, 3型) ($p < .0001$), γ GTP 値 (低値) ($p < .0001$), ALT 値 (高値) ($p = .002$), 血中ウイルス量 (低ウイルス量) ($p = 0.04$) の順に重要であることが報告された²⁾。すなわち, 血中ウイルス量は治療効果を規定するがIFN単独療法でみられたほどの重要性はないとの結果である。 γ GTPが治療効果を規定する因子として遺伝子型に匹敵するほど重要であるとはにわかに信じがたく, 飲酒歴などを調べる必要があり, これらの成績がわが国の症例にそのまま該当するか否か早急に検討する必要がある。

また, 人種差も治療効果を規定し, アフリカ系アメリカ人と白人を比較するとアフリカ系アメリカ人は白人に比してfirst phaseでのウイルス減少度が低く, 最終的な著効率も10%ほど低率である³⁾。ただ, このような成績を否定する報告もある。名古屋市大溝上らの研究ではHCV感染はアフリカから欧米へと拡がったとのことであり, 同じ遺伝子型であってもIFNの抗ウイルス効果に関係するIFN-inducible protein kinase PKRとinteractionを起こすHCV遺伝子E2, NS5A領域の塩基配列などに両者で差がないのか否かなど検討する必要がある。

最近, 遺伝子型1の患者へのIFN/Rib併用療法時のHCVの動態をHCV RNA量とともにcore antigen量の面からも検討した成績が散見される^{4,5)}。文献4では初期の血中ウイルス量の減少度がPPVに有用であることが, 文献5では投与開始12週後のcore antigen量が測定感度以下にならない場合NPVは100%で, HCV RNA量が2 log減少していない場合NPVは88%であることを示した。Core antigen定量は安価でかつ長期保存

された血清でも安定的に測定可能であり, 臨床的有用性は高い。

なお, わが国では遺伝子型1b高ウイルス量患者へのIFN/Rib 24週間投与の著効率は約20%である。

B. PEG-IFN, Rib 併用 48 週間治療の効果予測

抗ウイルス療法に関する最近の欧米からの報告はPEG-IFN/Rib併用48週間投与の成績が主で, わが国でも平成16年12月から保険適用予定である。DavisらはPEG-IFN α 2a/Rib, PEG-IFN α 2b/Rib治療の解析から, 本治療のコストと安全性の面からearly virologic response (EVR)を治療開始12週後のウイルス減少度とし, この時点で血中ウイルス量が前値の1/100以下(2 log以上の減少)になれば67~80%完治するが, そうならない例は完治しないため, 治療開始12週後に治療継続か否かを決定すべきと述べている⁶⁾。治療継続例はその時点でHCV RNA定性をチェックし, 定性陽性の場合にはさらに12週後(投与開始24週後)に再度定性検査を行い, 陰性の場合には治療を継続し, 陽性の場合には治療を中止する。Davisの提唱するアルゴリズムを図1に示したが, 遺伝子型2に関しては我々の治療成績から筆者は彼らと異なる考えをもっている。すなわち, 遺伝子型2 (2a, 2b) へのIFN/Rib 24週間治療では投与開始12週後にHCV RNAが陰性になれば我々の施設の成績では90%完治しており, 日本人のC型慢性肝炎患者の20~25%を占める遺伝子型2は12週後にHCV RNA定性検査を施行し, 陰性例は24週までに治療を終了し, 陽性例のみ36~48週間治療を行うことを推奨する。

Herrmannらは遺伝子型1b患者へのPEG-IFN/Rib併用療法ではPEG-IFN単独療法時にはみられない現象, すなわち, 治療開始7~28日

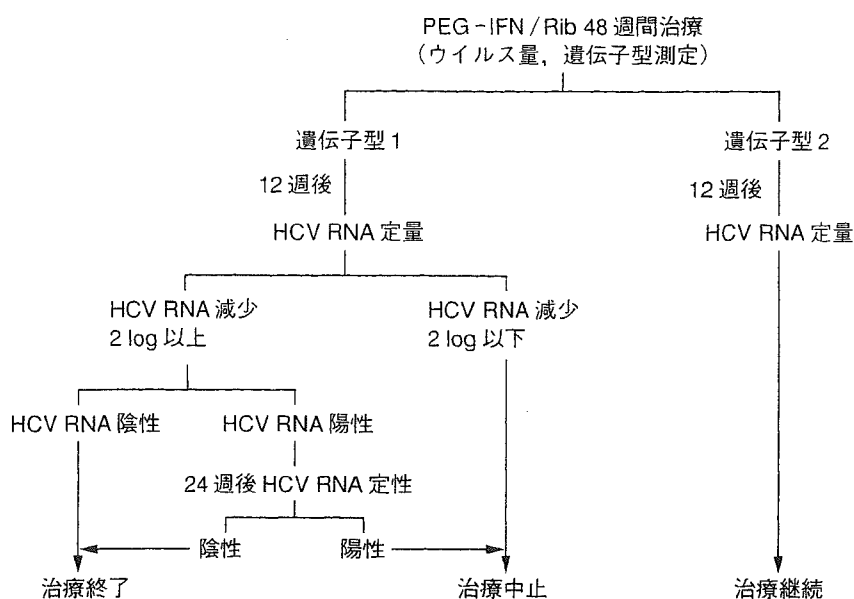


図1 PEG-IFN/ribavirin 48 週間治療のアルゴリズム⁶⁾

遺伝子型1症例では投与開始12週後に血中ウイルス量を測定し、2 log 以上減少例ではその時点で定性検査を行う。定性陽性の場合はその12週後の再度定性検査を行い、治療継続が否かを決定する。

後に second phase に続く血中ウイルス量の減少 (third phase) が観察される症例が存在することを報告した⁷⁾。彼らはこの third phase はウイルス排除に重要で、これは ribavirin に由来すると推論しているが、PEG-IFN と Rib の作用機序や血中濃度を考えると当然と思われる。

なお、わが国で行われた 1b 高ウイルス量例への PEG-IFN α 2b/Rib 48 週間投与では、naive 例で 43% の著効率で、これは欧米と同様の著効率で、かつ、治療効果は投与前の血中ウイルス量にあまり左右されない (未発表)。

文献

- 1) Layden JE, Layden TJ, Reddy KR, et al. First phase viral kinetics parameters as predictors of treatment response and their influence on the second phase viral decline. *J Viral Hepat* 2002; 9: 340-5.
- 2) Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: Significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600-9.
- 3) Layden-Almer JE, Ribeiro RM, Wiley T, et al. Viral dynamics and response differences in HCV-infected African American and White patients treated with IFN and ribavirin. *Hepatology* 2003; 37: 1343-50.
- 4) Lunel F, Veillon P, Fouchard-Hubert I, et al. Antiviral effect of ribavirin in early non-responders to interferon monotherapy assessed by kinetics of hepatitis C virus RNA and chronic hepatitis C virus core antigen. *J Viral Hepat* 2003; 39: 826-33.
- 5) Buti M, Mendez C, Schaper M, et al. Hepatitis C virus core antigen as a predictor of non-response in genotype 1 chronic hepatitis C patients with interferon α -2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2004; 40: 527-30.
- 6) 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: 645-52.
- 7) Herrmann E, Lee JH, Marinos G, et al. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003; 37: 1351-8.