

HBs 抗原が陰性化し、さらに HBV-DNA が高感度測定でも陰性化することがある。しかしながら、C 型慢性肝炎においては、このようなことは通常きわめてまれである。

4. 慢性化例では肝硬変に移行、肝癌が発生しやすい

HCV に罹患し、いったん慢性化した際には、徐々に組織学的進展がみられることが多い。

特に肝細胞の壊死、炎症を反映するトランスアミナーゼの上昇を繰り返した場合には、この確率は高くなる。通常 C 型慢性肝炎から肝硬変移行率は、年率 2% 強である。

さらに肝発癌に関しては、トランスアミナーゼ正常の無症候性キャリアからは通常みられず、慢性肝炎から年率 1~2%、肝硬変からは年率数%である (図 1)。

5. C 型肝炎では肝外病変がみられやすい

HCV は、肝細胞に感染し複製増殖を繰り返す。しかしながら、肝臓以外にもウイルスあるいは抗原抗体反応物などにより病変をきたしうるので、注意が必要である。

代表的な肝外病変を表 2 に示す。

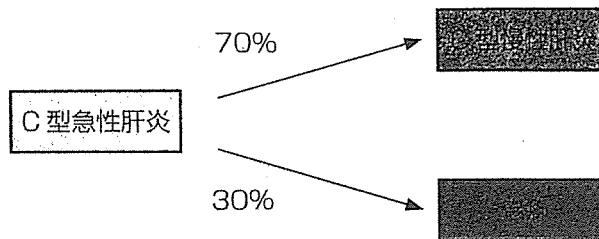
C 型慢性肝炎の病態・症状と診断

HCV に持続感染すると、感染肝細胞障害がもたらされる。

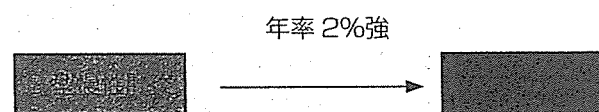
その際の機序としては、HCV 特異性細胞性 T 細胞による障害と、HCV タンパクに基づく肝細胞内酸化ストレスの亢進による障害の 2 つが想定されている。

酸化ストレスは、過剰な鉄、肥満、高血糖、

< 予後 >



< 肝硬変移行率 >



< 肝発癌率 >

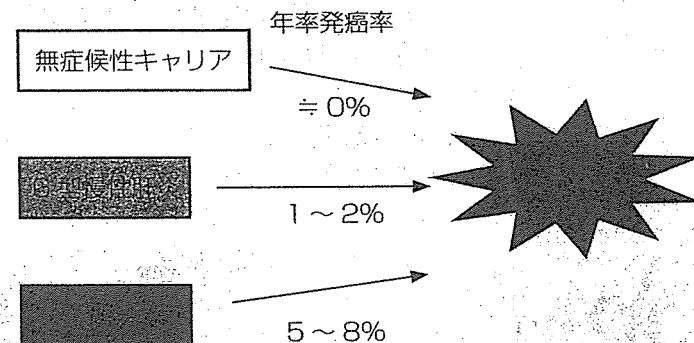


図 1 C 型急性肝炎の予後・肝硬変移行率・肝発癌率

表 2 HCV による主な肝外病変

1. 腎：膜性増殖性糸球体腎炎など
2. 唾液腺：慢性唾液腺炎など
3. 甲状腺：慢性甲状腺炎など
4. 口腔：白斑、扁平苔癬
5. 肺：肺線維症
6. 心：心筋症
7. その他：クリオグロブリン血症など

飲酒等の因子によりさらに増悪する。

これらの肝障害により、肝細胞の壊死・炎症、線維化を繰り返し、肝硬変さらには肝発癌がみられるようになる。

■ C型肝炎の症状

1. 自覚症状

B型およびC型慢性肝炎においては、通常、自覚症状に乏しく、一般的には血清トランスアミナーゼが100IU/L以下では、ほとんど自覚症状がないことが多い。しかしながらトランスアミナーゼが300ないし400IU/L以上の高値を示している際には、時に全身倦怠感、疲労感などの症状がみられることがある。

また、慢性肝炎ではその経過中に肝炎の急性増悪をきたし、その際には凝固能低下、あるいは黄疸がみられ、食欲低下などを訴えることもある。

2. 他覚所見

他覚所見としては肝腫大、脾腫、くも状血

管腫、手掌紅斑などがみられるが、大部分は肝硬変になってからの症状であり(☐ p.148)、慢性肝炎のときに特徴的な所見はみられない。

3. C型慢性肝炎での血液生化学検査

慢性肝炎では、その活動期の多くの例でALT優位の血清トランスアミナーゼ上昇がみとめられる。

さらに、肝炎の炎症状態が長期間続いた場合には、膠質反応の異常(γ-グロブリン値増加、TTT、ZTTの増加)あるいは脾腫に伴う脾機能亢進症などにより、血小板減少などを伴うことがある。

健常者では、血小板数は通常20万~30万/ μ Lであるが、慢性肝炎中等以上になると血小板数は減少し、C型では血小板数が10万/ μ L以下では、すでに肝硬変に進展している可能性が70%にみられる。

さらに、肝線維化の進展により血清ヒアルロン酸値の増加がみられる。この値は正常では50ng/mL以下であるが、150ng/mL以上



では線維化が進行していると判断される。

慢性肝疾患の確定診断は、通常、腹腔鏡あるいは肝生検診断によってなされる。しかしながら年齢・合併症などにより、これらの検査が行なうことができない場合がある。こうした場合、慢性肝炎か肝硬変かを診断する判別は、表3に示す判別計算式で行なわれる。

■診断はどのように行なうのか

慢性肝炎の診断は、臨床的にトランスアミナーゼの異常が6か月以上継続し、病理学的に慢性肝炎の所見を確認することによって行なわれる。

慢性肝炎の大部分は肝炎ウイルスが原因であり、ウイルス性慢性肝炎と診断するためには、B型あるいはC型肝炎ウイルスマーカーの確認を行なう。

C型の場合には、各種HCV抗体およびHCV-RNAなどのウイルスマーカーを確認しておく。また、特にインターフェロン等を投与する場合では、ゲノタイプおよび核酸定量を行なう必要がある。

■鑑別診断には何があるのか

ウイルス性の慢性肝炎の診断にあたっては、以下に示す病態を鑑別、除外する必要がある。

1. アルコール性肝疾患

アルコール性肝疾患の場合には、次の項目を確認する必要がある。

- AST優位のトランスアミナーゼ上昇。
- 胆道系酵素ではLAP, ALPに比べ、 γ -GTPが優位に上昇していること。
- γ -GTPがトランスアミナーゼ上昇に比べ優位に高いこと。

表3 慢性肝炎か肝硬変かを診断する判別計算式

$$A = 0.124 \times \gamma\text{-グロブリン}(\%) + 0.001 \times \text{ヒアルロン酸}(\mu\text{g/dL}) \\ + (-0.413) \times \text{性別}(\text{男}=1, \text{女}=2) \\ + (-0.075) \times \text{血小板数}(\text{万}/\mu\text{L}) - 2.005$$

判定：Aが(-) → 慢性肝炎

Aが(+) → 肝硬変

正診率：91.2%

- 禁酒により肝機能の改善がみられること。

2. 自己免疫性肝炎

抗核抗体、LE細胞が陽性で、 γ -グロブリン値が2g/dL以上、赤血球沈降速度の促進、CRP陽性を呈し、B型およびC型などの肝炎ウイルスマーカー陽性の場合には、自己免疫性肝炎の可能性が高い。

組織学的には、門脈域を中心に著明な形質細胞浸潤と、門脈域辺縁ないし小葉内に肝細胞の変性、壊死がみられ、piecemeal necrosis（ピースミール壊死）が散見される。

3. 原発性胆汁性肝硬変

原発性胆汁性肝硬変ではトランスアミナーゼの上昇に比べ、胆道系酵素、特にALP、 γ -GTPの上昇が特徴的で、同時にコレステロール増加、血清銅の増加などの所見がみられる。

また約80～90%の症例では、抗ミトコンドリア抗体が陽性となる。抗ミトコンドリア抗体の分画では、M2分画が陽性である。

組織学的には、胆管炎の所見がみられる。

4. 薬剤性肝障害

薬剤性肝障害では、薬剤使用後の発疹、かゆみ、発熱などがみられる。同時にアレルギー型では、好酸球の増加がみられることが参考となる。

NOTE

ピースミール壊死

主に慢性肝炎にみとめられる組織所見で、リンパ球浸潤と肝細胞壊死により肝小葉辺縁部と門脈域との境界部（限界板）が破壊され、その輪郭が不規則になった状態。

薬剤の使用歴を問診するとともに、疑わしい薬剤については感受性試験（アレルギー性も）を行なう。

5. 脂肪肝

わが国でみられる脂肪肝は、肥満性のものが多い。最近の体重増加、ALT 有意のトランスアミナーゼ増加、コリンエステラーゼ増加、腹部画像検査での肝脂肪の増加所見を有すること、減量によるトランスアミナーゼの改善などから診断される。

しかしながら、脂肪肝の 10%弱には炎症、線維化を伴い、肝硬変、肝臓に進展しうる非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が存在する。

減量による効果が不良であること、フェリチン高値、線維化マーカー高値、HDL コレステロール低値、活性酸素関連マーカー高値などがみられれば、NASH を考えて肝の組織学的検索が必要となる。

表 4 C 型慢性肝炎にてインターフェロン治療が禁忌となる場合

●インターフェロン単独投与の禁忌

1. 精神疾患あるいはその既往
2. 血小板、白血球減少
3. 網膜症例
4. その他：心疾患例、ネフローゼ例、自己免疫性疾患例、コントロール不良糖尿病例、高齢者

●インターフェロン／リバビリン併用例の禁忌

1. インターフェロン単独例で禁忌の場合
2. 腎不全例
3. 貧血高度例
4. 妊娠、分娩予定者およびその配偶者
5. その他：コントロール不良高血圧例

C 型慢性肝炎の治療

■ C 型慢性肝炎の治療適応

C 型慢性肝炎においては、トランスアミナーゼが持続的に正常であれば組織学的に進行することはまれであり、通常の治療対象はトランスアミナーゼ異常例であることが多い。

また、トランスアミナーゼが低値であっても、肝への鉄沈着の多い例、肝脂肪の多い例、飲酒量の多い例などでは肝発癌のリスクが高いと考え、それぞれへの対策が必要となる。

■ C 型慢性肝炎の治療法

C 型慢性肝炎に対する治療法は、大きく 2 つに分けられる。

第 1 に、ウイルスを排除するための根治的な療法であり、ウイルス排除のために抗ウイルス薬を投与する方法である。

第 2 に、肝細胞をウイルスから守ろうとする治療法である。

前者の代表がインターフェロンあるいはインターフェロンとリバビリン等との併用療法である。この治療法は効果的ではあるが、副作用が多くかつ強いため、表 4 に示した病態の際には禁忌となる。

後者の、肝細胞をウイルスより守ろうとする治療法が肝庇護療法であり、この治療法としては、グリルチン製剤を含んだ強力ネオミノファーゲンシー®あるいはウルソ®などの投与が行なわれる。

C型慢性肝炎に対する 抗ウイルス療法

C型肝炎の根治的治療の中心は、インターフェロン療法である。インターフェロン療法はウイルスの増殖を抑制することにより、ウイルスを排除する方法である。

インターフェロンは現在、天然型インターフェロンの α 、 β 、遺伝子組み替え型の α -インターフェロンが主体である。その投与法はわが国では、2週間連日投与後、週3回の間欠投与で計6か月間投与が標準的で、これによりC型肝炎の約30%が治癒する。

しかしその治療効果は、HCVのタイプと量により異なる。ゲノタイプ1bで高ウイルス量の群では、治療効果は数%以下とインターフェロン単独療法での治療効果は不良である。したがって、ゲノタイプ1bの高ウイルス量の例は、インターフェロン単独の6か

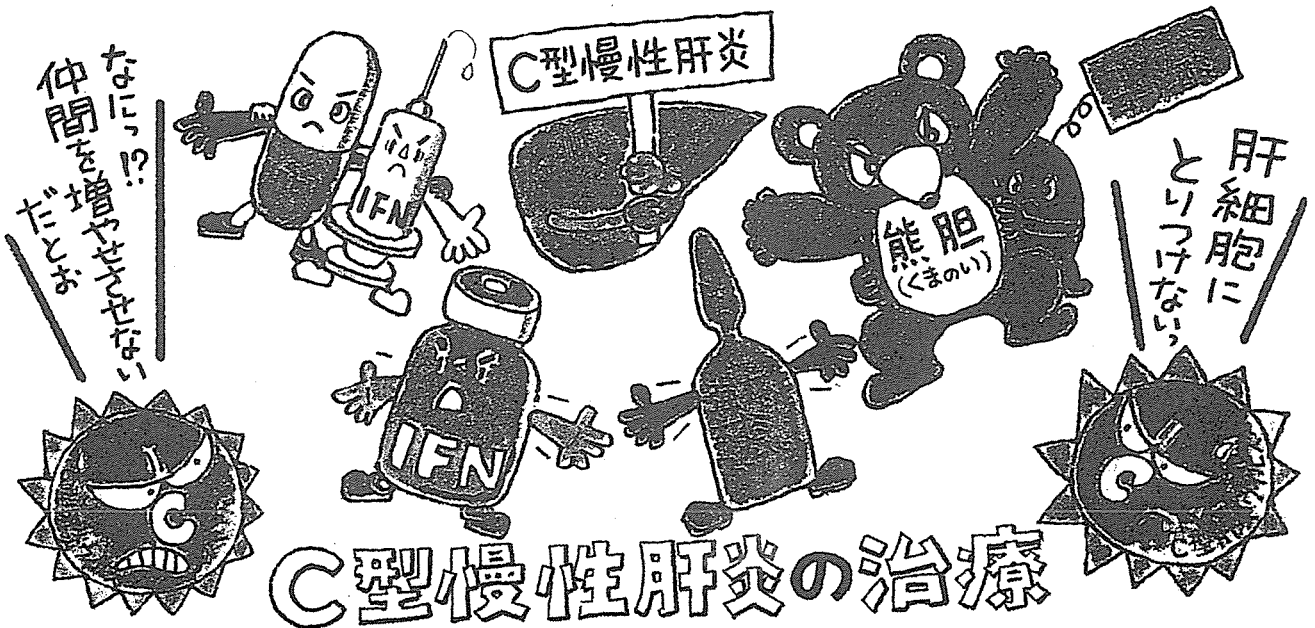
月までの治療では難治例と考えられるが、わが国においてはこのようなインターフェロン難治例が、C型肝炎患者の約50%を占めている。

■ゲノタイプ1/高ウイルス量の C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法

ゲノタイプ1で高ウイルス量のC型肝炎は、インターフェロン単独療法でのウイルス排除率は不良である。このため、ペグ・インターフェロン(PEG-IFN)が使用されるようになってきている。

ペグ・インターフェロン単独48週投与により、ウイルス排除率は16%に増加した。さらに、インターフェロンにリバビリンの併用療法を24週行なうことにより、ウイルス排除率は20~30%になり、48週投与では50%程度のウイルス排除率が得られるようになってきた。

しかしながら、リバビリンは溶血性貧血を



初回抗ウイルス療法

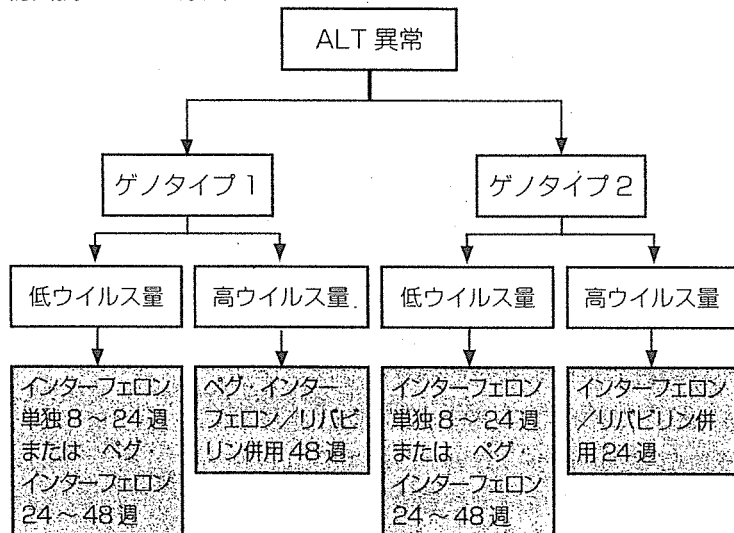


図2 C型慢性肝炎に対する初回抗ウイルス療法の第一選択

再度の抗ウイルス療法

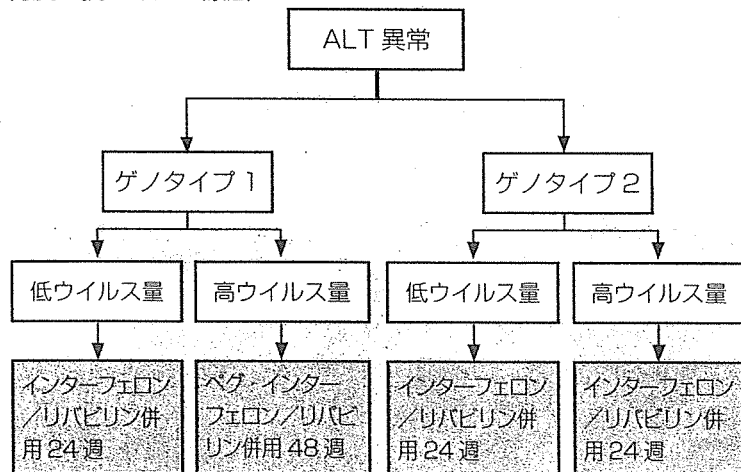


図3 C型慢性肝炎に対する再度の抗ウイルス療法の第一選択

表5 インターフェロン単独療法とリバビリン併用療法の副作用中止率の比較

インターフェロン単独投与	261/3377例 (7.7%)
リバビリン併用療法	82/505例 (15.0%)

きたしたり、子への催奇形性など、従来のインターフェロン単独療法より副作用が強い。したがってインターフェロン/リバビリン併用療法が行なえないような場合には、インターフェロン単独療法を長期的に行なう治療法もある。

インターフェロン難治例において、インターフェロン6か月投与期間中にHCV-RNA陰性化を示した患者を対象に、さらに18か月以上インターフェロン投与をしたところ、73.2% (30/41例) にウイルス排除がみられた。したがって、インターフェロン難治例においてウイルス排除を目指した治療の1つとして、長期インターフェロン単独療法の意義は十分にあると考えられる。

現在のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の第一選択を、初回抗ウイルス療法、再度の抗ウイルス療法と分け、図2、図3に示した。

■抗ウイルス療法の副作用

インターフェロン療法あるいはインターフェロン/リバビリン併用療法等の抗ウイルス療法は、その副作用が多くかつ重篤であることが懸念される (□ p.127)。

インターフェロン単独療法での中止に至る3大副作用は、精神症状(うつが多い)、血球減少(血小板減少が多い)、眼底異常である。

インターフェロン/リバビリン併用療法では、インターフェロン単独療法に比べさらに副作用は多くなり、副作用中止率はインターフェロン単独療法の約2倍である(表5)。

トランスアミナーゼの安定化を目的とした肝庇護療法

C型慢性肝炎で肝庇護療法が適応になるのは、次の3条件を有したALT異常例である。

- ・インターフェロン治療にてウイルス排除が行なえなかった症例。
- ・インターフェロンあるいはリバビリン等の副作用により、抗ウイルス療法が遂行できなかった症例。
- ・患者自身の合併症、年齢、体力面などから、抗ウイルス療法が好ましくないと考えられた症例。

C型肝炎のインターフェロン無効例、あるいは抗ウイルス療法の副作用によりインターフェロン治療が行なえないような場合には、表6に示す治療法などが行なわれる。

■強力ネオミノファーゲンシー、ウルソデオキシコール酸による治療

トランスアミナーゼが異常値を示すC型慢性肝炎に対しては、強力ネオミノファーゲンシー(SNMC)とウルソデオキシコール酸(UDCA)の投与が標準的に行なわれる。

SNMCは経静脈的に投与される。具体的には、1日量40~100mLを連日投与し、さらにUDCAを加えることにより、できるだけAST、ALTの正常化を図る。

C型肝炎においてはAST、ALTの正常化例での発癌が少ないことから、この長期投与により、最終的には発癌が抑制されることが知られている。SNMC、UDCAの投与によってもトランスアミナーゼが安定化しない場合は、その他の治療法を考慮する。

表6 C型慢性肝炎に対する肝庇護療法

1. 静注用肝庇護薬：強力ネオミノファーゲンシー®
2. 内服様肝庇護薬：ウルソ®、グリチロン®、小柴胡湯 (☐ p.129)
3. インターフェロン少量間欠投与方法
4. 瀉血療法
5. その他：抗酸化療法、抗線維化療法

C型慢性肝炎にSNMCを長期的に使用することにより、実際に肝発癌の抑制がもたらされるかが問題である。筆者の施設で組織学的に診断されたC型慢性肝炎症例での、長期的なSNMCの効果は以下のとおりである。

1977~1984年までの間に、腹腔鏡・肝生検を施行され慢性肝炎と診断され、-80℃保存血清でHCV抗体が陽性でALTが異常値であったことからSNMCを1回量40mLないし100mLで開始し、以後週2回ないし7回の投与を継続した例は170例であった。

一方、対照群としてALTが正常上限の2倍以上を繰り返していたにもかかわらず、SNMCの投与を依頼できる施設が自宅近くになかったため、ビタミンなどの一般的な肝庇護薬の投与に終始した症例を、肝生検の古い順に170例を抽出し、SNMC投与群とSNMC非投与群における肝癌発生率を検討した。

SNMC投与群では、肝癌発生率は10年後8%、20年後22%であった。一方、SNMC非投与群では10年後18%、20年後42%であり、SNMC投与群で肝癌発生率が低い傾向がみられた。投与群に比べて非投与群では、肝癌発生率は1.96倍と算出された。

以上より、SNMCを投与した場合にALTを低値安定化できるということから、肝癌の発生率が抑制しうると考えられた。

SNMCはその副作用として、低カリウム

血症、高血圧などがみられる場合があるが、軽微なことが多く、70歳以上でも使用可能と考えられる。

■除鉄療法

1. なぜ効くか（作用機序）

肝細胞内の過剰鉄は過酸化水素と反応し、ヒドロキシルラジカルなどのラジカルを発生する。このラジカルは、細胞構成成分であるタンパク質、脂質、核酸などと反応して細胞障害をもたらし、細胞をアポトーシス等へと導く。

したがって肝の過剰鉄を減少させることは、肝炎鎮静化に作用すると考えられる。

2. どのように効くか（効果）

C型慢性肝炎に対して最初に瀉血療法を行

なったのは Hayashi らであり、10例のC型慢性肝炎に対して血清フェリチン値が10ng/mL以下になるまで瀉血を繰り返したところ、平均ALTは152IU/Lより55IU/Lまで改善し、5例でALTが正常化したと報告されている。

また Kato らは、インターフェロン無効のC型慢性肝炎34例に瀉血と鉄制限食による除鉄療法を6年間施行したところ、肝発癌は1例もみられなかったと報告している。

3. 適応をみきわめる

以上のように、除鉄療法はC型慢性肝炎で鉄過剰の患者に対しては、有用な治療の1つと考えられる。

しかしながら、瀉血は時に副作用を伴う。すなわち貧血により虚血性心疾患、慢性呼吸不全の悪化などが生じうる。また、肝硬変な



どの進行例に瀉血療法を行なえば、低アルブミン、さらに浮腫も起こりうる。

したがって、患者が鉄過剰状態の際に除鉄を行なうことができるかについては、症例ごとに綿密に検討し、さらに除鉄療法施行中もきめ細かな観察が必要となる。

■その他の肝庇護薬

1. アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬

C型慢性肝炎での肝発癌率は、肝線維化の増加につれて増加する。したがって肝線維化抑制は、C型慢性肝炎の有効な治療法と考えられる。

近年アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬が肝線維化を改善するとの報告が、Schneiderらによってなされ、注目されている。

2. ビタミン

C型慢性肝炎では、酸化ストレスの関与も明らかにされつつある。活性酸素などの酸化

ストレスは、細胞内核酸に障害をもたらし、肝腫瘍形成に関与する可能性がある。

抗酸化薬であるビタミンE投与により、腫瘍形成が抑制されるとの報告もなされてきた。ビタミンC、Eなどによる抗酸化療法が真に有用であるならば、これらの薬剤はその副作用は軽微であるので、今後有望な肝庇護剤になりうると思われる。

■日常生活での注意事項

特殊な食事療法はないが、C型肝炎は飲酒によりアルコールが加わることによって、発癌率が高くなることが知られている。

鉄が過剰な場合には、肝炎の沈静化が得られにくいいため、鉄制限食を指導する場合もある。

高カロリーの摂取による脂肪肝により、トランスアミナーゼが上昇することがある。C型肝炎の人は、少なくとも脂肪肝となることは避ける必要がある。

■文献

- 1) 各務伸一 (監) : コンセンサス肝疾患治療 2004. アークメディア, 2004.
- 2) 財団法人日本消化器病学会 (監) : 消化器病診療. 医学書院, 2004.
- 3) 林紀夫・他 (編) : C型慢性肝炎治療の新たなストラテジー. 先端医学社, 2004.
- 4) 特集/ウイルス性肝炎 (上・下). 日本臨牀増刊号, 2004.
- 5) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N et al : Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 89 : 986-988, 1994.
- 6) Kato J, Kobune M, Nakamura T et al : Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 61 : 8697-8702, 2001.
- 7) Schneider, A. W. et al : Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 29 : 334-339, 1999.

4

インターフェロン療法の実際

本稿では、インターフェロン（IFN）の特性と、B型およびC型肝炎に対するインターフェロン療法の実際について述べる。

各タイプのはたらき（抗ウイルス活性）に大差はない。

インターフェロンとは

インターフェロンは、抗ウイルス作用をもつ生体内物質である（**☑**PICK UP p.97）。

そのほかにも細胞増殖抑制作用、抗腫瘍作用、免疫調節作用、細胞分化誘導作用など多面的な生物活性が知られている。

インターフェロンは、分子構造、誘発物質、産生物質、受容体の違いなどから α （アルファ）、 β （ベータ）、 γ （ガンマ）、 ω （オメガ）の4型に分類されている。インターフェロン

■インターフェロン製剤の種類

遺伝子工学の発展、細胞培養技術の進歩により、インターフェロン製剤の大量生産が可能となった。

実際に慢性肝炎に対して使用されるインターフェロン製剤の種類と1回量を、表1に示す。

α 製剤は筋肉注射あるいは皮下注射で、 β 製剤は静脈注射で投与する。

持続型のペグ・インターフェロン（PEG-IFN）製剤も保険適用となった。

表1 主なインターフェロン

タイプ	製剤名	商品名	用量	
A型インターフェロン α	インターフェロン α	スミフェロン（住友）	3～9 MU	
		オーアイエフ（大塚）	2.5～10 MU	
B型組み換え型 インターフェロン α	インターフェロン α 2b	イントロンA（シエリング・ブラウ）	3～10 MU	
		アドバフェロン（アステラス）	12～18 MU	
		ペグ・インターフェロン α 2a*	ペガシス（中外）	180 μ g
		ペグ・インターフェロン α 2b*	ペグイントロン（シエリング・ブラウ）	1.5 μ g/kg
C型インターフェロン β	インターフェロン β	フェロン（東レ）	3～6 MU	
		IFN β モチダ（持田）	3～6 MU	

* 1回/週投与の持続型インターフェロン

インターフェロン療法の 注意点

■適応と禁忌

B型あるいはC型ウイルス性慢性肝炎がインターフェロン療法の適応となっており、自己免疫性肝炎、アルコール性肝障害、肝硬変などは除外される。

急性肝炎は自然治癒する可能性があるため、一般には施行しない。

また、70歳以上の高齢者や全身の合併症(高血圧・糖尿病)がある症例では、副作用が出やすいなどの理由から、積極的に治療が行なわれないことも多い。

■治療前の注意点

インターフェロン治療が奏功する症例や治療法に関しては、多くのことが判明している。有効症例の予測や治療法による治癒率などを理解しておくことが大切である。

インターフェロン療法を行なう際には、患者と家族に、治療期間と治療効果、予測される副作用などの情報を提供し、インフォームドコンセント(十分な説明に基づく合意)を得ることが重要である。

インターフェロンの副作用として、うつなどの精神症状があげられる。うつ傾向やうつ病の既往、家族歴がある場合には、うつ病が再燃したり顕在化することが多いので、投与前の十分な問診が不可欠である。

また、治療前には必ずプリックテストを行ない、インターフェロンに対するアレルギー反応がないことを確認する。

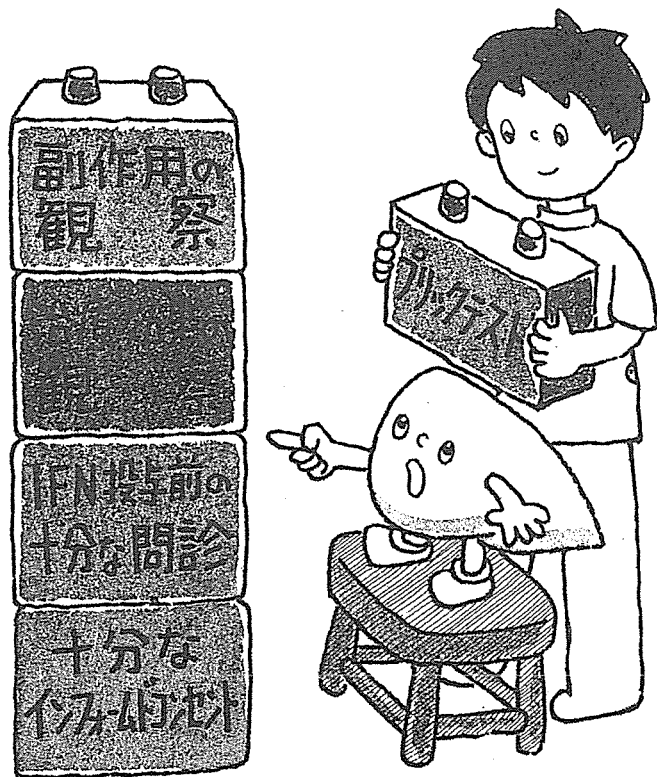
■治療開始後の注意点

1. 治療効果の観察

インターフェロン療法開始後は、肝機能検査の推移やウイルスの消失などを定期的にモニターし、治療効果が期待されれば治療を継続する。

2. 副作用の観察

患者の訴えや詳細な観察を通じて、副作用を早期に発見し、対処することが必要である。インターフェロン療法の副作用と対処については後述する。



B 型慢性肝炎に対する インターフェロン療法の 実際

■保険診療について

B 型慢性肝炎に対しては、1986 年にインターフェロンβ製剤が、1988 年にはインターフェロンα製剤が保険適用となった。

インターフェロン投与が保険診療上みとめられているのは、HBe 抗原陽性かつ HBV-DNA 陽性の慢性活動性肝炎であり、当初は 4 週間までの短期投与しかみとめられていなかったが、2000 年 4 月より 24 週間投与が可能となった。

■治療の目的

HBe 抗原陽性例はウイルス量が多く、肝病変の活動性も高く、肝硬変・肝癌へ進行する危険性が高い。

HBe 抗原が陰性化（セロネガティブ；SN）したり、HBe 抗原の陰性化に加えて HBe 抗体が陽性化（セロコンバージョン；SC）すれば、ウイルス量が減少しトランスアミナーゼが低値に安定化し、肝炎は沈静化することが多い。このため、インターフェロン治療は HBe 抗原の陰性化を目的に行なわれる。

ただし、セロコンバージョンしても HBV-DNA が陽性でトランスアミナーゼの異常値が頻回に起きれば、HBe 抗原陽性の状態と同様に肝硬変まで進行する。したがって、このような症例は HBV-DNA 量やトランスアミナーゼ値を持続的に低値に保つことが、次なる目標となる。

■インターフェロン療法の例

インターフェロン 24 週間療法でセロコンバージョンに至った症例を図 1 に示す。

- 33 歳、男性。HBe 抗原陽性、HBV-DNA 量 7.0 Log コピー / mL。母親が B 型肝硬変。
- 現病歴：AST・ALT ともに 200IU/L 以上の上昇を繰り返し、HBe 抗原も持続陽性であった。肝生検で慢性肝炎の診断がなされた。
- 治療経過：ALT が 200IU/L 以下と低下傾向となった時点から、インターフェロンαの 600 万単位 / 日を 24 週間週 3 回投与で治療を

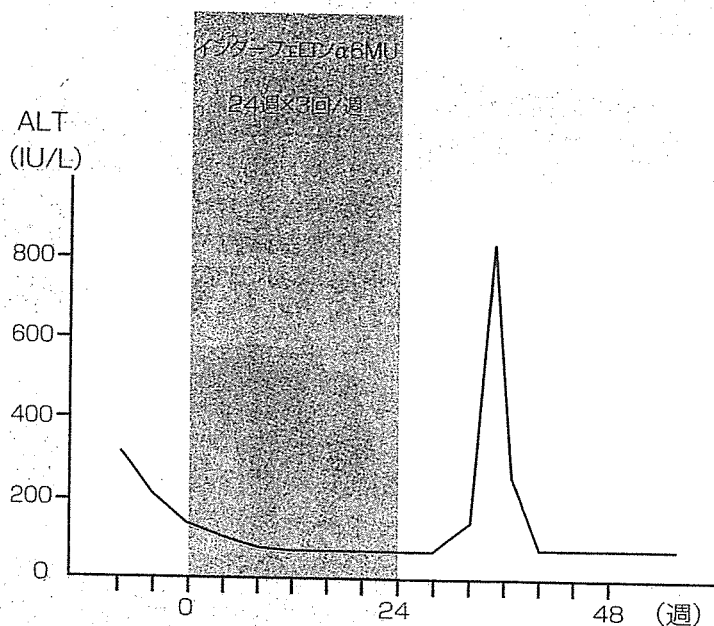
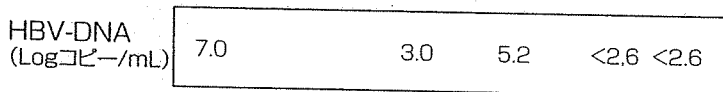


図 1 インターフェロン 24 週間療法によって
セロコンバージョンした HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎の例

行なった。治療終了後のトランスアミナーゼの一過性上昇の後にHBe抗原が陰性化するのに伴って、ウイルス量も低下、トランスアミナーゼも正常化した。

■治療成績

HBe抗原陽性症例において、4週間連日短期療法の6か月後のHBe抗原陰性化率は9.0%

であったが、24週間に治療期間が延長されることにより、20.0%まで改善した。

また、筆者の施設における治験成績では、インターフェロンαの300万単位/回を週2回で52週間投与した場合のHBe抗原陰性化率は40.7%と、投与期間を延長することによって非常に良好な成績が得られている(表2)。

保険適応外ではあるが、HBe抗原陰性B型慢性肝炎にインターフェロン間欠24週間投与を行なったところ、治療終了時には77.1%、治療終了3か月後でも66.7%の症例に、トランスアミナーゼ正常化が得られている。

さらに欧米からの報告では、簡便な持続型インターフェロン製剤であるペグ・インターフェロンの1年間治療で、HBe抗原陽性・陰性いずれの症例においても良好な治療効果が得られるとされている。

表2 HBe抗原陽性B型慢性肝炎に対する
インターフェロン投与期間別にみた治療成績

治療期間と症例数	HBe抗原陰性かつトランスアミナーゼ正常化率(治療終了後6か月判定)
4週間投与 (n=66)	9.0%
24週間投与 (n=45)	20.0%
52週間投与 (n=27)*	40.7%

* 虎の門病院における治験成績



患者さんのデータを
きちんと管理して



副作用ケアも
しっかりと!

C型慢性肝炎に対する インターフェロン療法の 実際

■保険診療と治療成績の変遷

C型慢性肝炎に対しては、1992年からインターフェロン単独24週間投与が保険適用となり、そのウイルス学的著効（SVR：治療終了後24週時点でのHCV-RNA陰性化）率は、全体で30～40%であった。

なかでもわが国におけるHCV感染者の約70%を占めるゲノタイプ1bのうち、高ウイルス量（100 KIU/mL以上）の症例（難治例）においては、10%未満という惨憺たる成績であった。

その後、わが国では2001年12月より、インターフェロン／リバビリン併用24週間投与が可能となり、難治例のSVR率は10～20%まで改善した。

さらに近年登場してきた持続型インターフェロン製剤であるペグ・インターフェロンとリバビリンの48週間併用療法においては、わが国で2001年12月から難治例を対象に行なわれてきた治験で、40～50%という著明なSVR率の改善が得られた。

ペグ・インターフェロンα2b（ペグイントロン®）／リバビリン（レベトール®）併用48週間投与が2004年12月より保険適応となり、世界標準的な治療が可能となった（図2）。

■治療の目的

C型慢性肝炎が自然治癒してしまうことは、まずない。慢性肝炎となった後に、トランスアミナーゼが沈静化して長期にわたって肝病変が進行しないこともあるが、多くはト

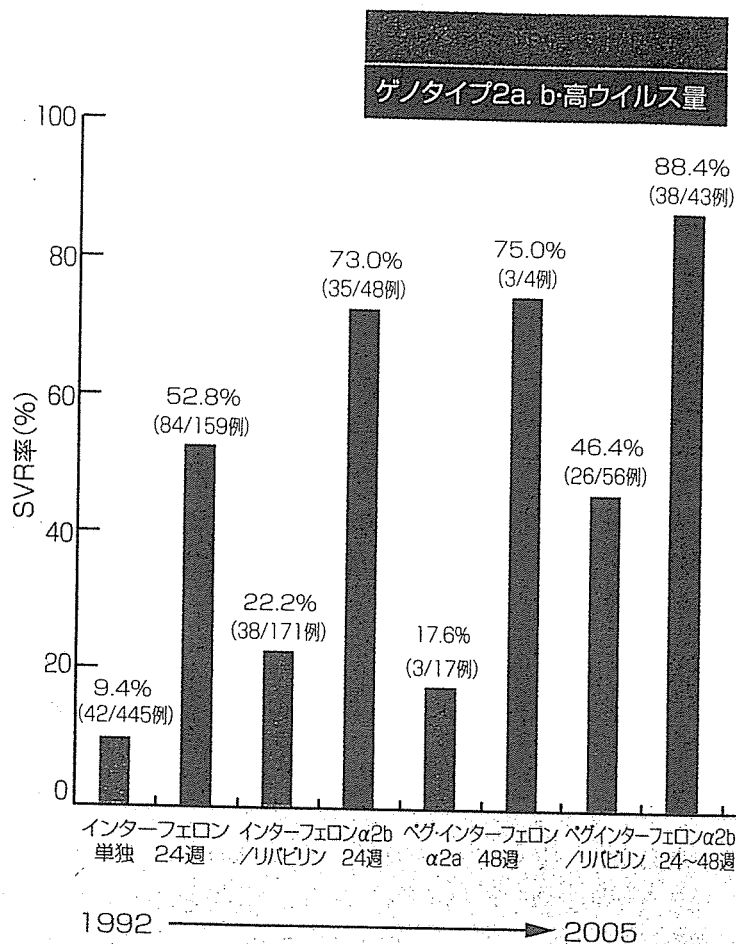


図2 日本におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン関連療法の変遷と、虎の門病院におけるHCVゲノタイプ別にみた高ウイルス量症例のSVR率の推移

ランスアミナーゼの変動とともに進行し、肝硬変、肝癌へと向かう。

したがって、C型慢性肝炎の究極の治療目標は、ウイルス排除に伴い肝硬変、肝癌への進行を抑制することである。ただし、ウイルス排除を望めない難治症例では、少なくともトランスアミナーゼを低下させ肝炎を鎮静化させることによって、肝発癌予防を行なうことが次なる目標となる。

■治療効果

1. 肝発癌抑制・生命予後改善効果

筆者の施設でインターフェロン初回単独療法を施行した症例を治療効果別に分類し、10年目の肝発癌率を検討した。

その結果、無治療群 12.0%、無効群（治療終了後の HCV-RNA 陽性でトランスアミナーゼ正常値を 24 週間以上維持できなかった症例）15.0%であるのに対して、不完全著効群（治療終了後の HCV-RNA は陽性であるがトランスアミナーゼ正常値を 24 週間以上維持できた症例）2.0%、ウイルス学的著効群（SVR 群；治療終了後 24 週間の時点で

HCV-RNA 陰性の症例）1.5%と良好な結果であった（表 3）。

また、ウイルス排除の状態といえる SVR 群や、肝炎が沈静化した状態といえる不完全著効群では、肝発癌が抑制されるのみならず肝臓病による死亡（肝疾患関連死）も抑制されている。

このように、肝癌の抑制と生命予後の改善には、ウイルスを排除することとトランスアミナーゼを持続低値に維持することが重要である。

2. 治療効果を左右する因子

ウイルス排除を目的としたインターフェロン療法の場合、その治療効果はウイルス要因、宿主（患者）要因、治療要因の 3 つから成り立っている。

●ウイルス要因

インターフェロン治療効果は、HCV ゲノタイプとウイルス量により大きく異なる（表 4）。

グループ 1（ゲノタイプ 1a, 1b）はグループ 2（ゲノタイプ 2a, 2b）よりもインターフェロン治療抵抗性であり、そのなかでもわが国に一番多くみとめられるゲノタイプ 1b で高ウイルス量の症例では特に治療効果が低く、この難治例への対策が大きな課題となっている。

そのほかのウイルス要因としては HCV の非構造領域内のアミノ酸変異数（interferon sensitivity determining region；ISDR）が報告されている。

●宿主（患者）要因

肝病変進行度が軽いほうが治りやすい。

そのほか、肥満（BMI 高値）であることや、肝臓に脂肪沈着が多いことも、治療抵抗性の因子として報告されている。

表 3 インターフェロン初回単独療法施行後 10 年目の肝発癌率

無治療群	12.0%
無効群（治療終了後の HCV-RNA が陽性でトランスアミナーゼ正常値を 24 週間以上維持できなかった症例）	15.0%
不完全著効群（治療終了後の HCV-RNA は陽性であるがトランスアミナーゼ正常値を 24 週間以上維持できた症例）	2.0%
ウイルス学的著効群（SVR 群；治療終了後 24 週間の時点で HCV-RNA 陰性の症例）	1.5%

表 4 虎の門病院の C 型慢性肝炎症例におけるウイルス量・ゲノタイプ別にみたインターフェロン単独療法（24 時間以内投与）の SVR 率

高ウイルス量 (100 KIU/mL)	9.4% (42/445 例)	51.4% (71/138 例)	35.0% (21/60 例)
低ウイルス量 (100 KIU/mL 未満)	49.1% (85/173 例)	84.1% (116/138 例)	80.0% (20/25 例)

●治療要因

インターフェロン治療期間が長く、インターフェロン投与量が多いほうが治りやすい。

また、インターフェロン/リバビリン併用療法のほうが、良好な治療成績を期待できる。

■ウイルス排除を目的とした治療

表5に各種インターフェロン療法の長所・短所を、また表6、表7にゲノタイプ・ウイルス量別にみた現時点でのインターフェロ

ン治療指針を示した。

1. インターフェロン単独療法

従来の24週間以内投与でのSVR率は、グループ1で20～30%、グループ2で60～70%であった。しかし、2002年2月から投与期間の制限が撤廃され長期投与が可能となり、ゲノタイプ1bの高ウイルス量症例（難治例）のSVR率は、約40%まで向上している。

現在、インターフェロン単独長期療法を行なう場合、まず2週間は連日投与し、この時

表5 C型慢性肝炎に対する各種インターフェロン療法の長所・短所（ウイルス排除を目指した治療）

治療法	長所	短所
インターフェロン単独療法	<ul style="list-style-type: none"> ゲノタイプ1b・高ウイルス量のSVR率は約40%（2年間以上の長期投与） ゲノタイプ2a・低ウイルス量のSVR率は86%（24週間投与） リバビリン併用療法に適さない症例でも投与可能 	<ul style="list-style-type: none"> SVR率の向上には長期間の治療が必要
レシチン/インターフェロン療法	<ul style="list-style-type: none"> 高用量を投与できる 治療終了時のウイルス陰性化率が高い ゲノタイプ1b・高ウイルス量のSVR率16.7%（24週間投与） 	<ul style="list-style-type: none"> 高度な血小板・白血球減少
α-インターフェロン単独療法	<ul style="list-style-type: none"> 注射が週1回である ゲノタイプ1b・高ウイルス量のSVR率は15.5%（48週間投与） 	<ul style="list-style-type: none"> 高度な血小板・白血球減少（血液学的検査を頻回に行う必要がある）
インターフェロン（α-インターフェロン含む）/リバビリン併用療法	<ul style="list-style-type: none"> ゲノタイプ1b・高ウイルス量のSVR率は46.2%（48週間投与）であり、現行の48週間治療でSVR率が最も高い 	<ul style="list-style-type: none"> 以下の副作用、合併症に注意を要する <ul style="list-style-type: none"> 溶血性貧血（ヘモグロビンが低下するため心疾患を有する症例は要注意） 脳出血（糖尿病または高血圧を有する症例は要注意） 催奇形性（妊娠の可能性がある女性患者は禁忌、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者は避妊） ヘモグロビン13g/dL未満、65歳以上の症例でリバビリン減量や副作用脱落の可能性があり注意を要する

表6 C型慢性肝炎のインターフェロン治療指針（初回治療）

ウイルス量	治療法	期間
高ウイルス量 1MEQ/mL 100 KIU/mL 300fmol/L 以上	ペグ・インターフェロン α2b:(ペグ・イントロ ン)+リバビリン	(48週)
低ウイルス量 1MEQ/mL 100 KIU/mL 300fmol/L 未満	インターフェロン	(24週)
	ペグ・インターフェロン α2a:ペガシス	(24~48週)
	ペグ・インターフェロン α2b:(ペグ・イントロ ン)+リバビリン	(24週)
	ペグ・インターフェロン α2a:ペガシス	(24~48週)

表7 C型慢性肝炎のインターフェロン治療指針（再治療）

ウイルス量	治療法	期間
高ウイルス量 1MEQ/mL 100 KIU/mL 300fmol/L 以上	ペグ・インターフェロン α2b:(ペグ・イントロ ン)+リバビリン	(48週)
低ウイルス量 1MEQ/mL 100 KIU/mL 300fmol/L 未満	ペグ・インターフェロンα2b: (ペグ・イントロン)+リバビリン	(24週)

インターフェロン再治療の原則

C型慢性肝炎に対するインターフェロンの再治療は、初回治療の無効の要因を検討し、治療目的の治療か、進展予防（発癌予防）の少量長期療法を選択するべきである

点でHCV-RNAが陰性化している場合は2年間の間欠投与に切り替え、SVRを目指す。

2週終了時点のHCV-RNAが陽性の場合、さらに連日で6週間追加投与し、8週終了時点でHCV-RNA陰性化が確認されたら2年間の間欠投与に切り替え、SVRを目指す。

しかし、8週終了時点でもHCV-RNAが陽性の場合、インターフェロン少量長期間

欠投与を含むトランスアミナーゼ低値安定化を目指す治療へと移行する（図3）。

インターフェロン単独長期療法は、SVR率の向上に長期間の治療を必要とする点では負担であるが、副作用が軽度でリバビリン併用療法に適さない症例でも投与可能であるという点が長所である。

高齢化社会において、安全性の面からもインターフェロン単独長期療法は依然不可欠な治療である。

2. コンセンサス・インターフェロン療法

コンセンサス・インターフェロン療法(cIFN)は遺伝子組換え型インターフェロンであり、高用量を投与できるのが特徴である。

24週間投与でグループ1のSVR率は18.2%、グループ2は50%、また難治例に対しても16.7%と良好な成績を挙げている。

ただし副作用として、高度の血小板・白血球減少に注意を要する。

3. ペグ・インターフェロン単独療法

ペグ・インターフェロンは、従来型インターフェロンαに高分子ポリエチレングリコール(PEG)を結合させたもので、体内での半減期を延ばすことによって週1回の注射を可能にした。

結合するPEGの分子量の違いから、ペグ・インターフェロンα2a(ペガシス®)とペグ・インターフェロンα2b(ペグイントロン®)の2種類が存在する。単独投与では、ペグ・インターフェロンα2aが保険認可されている。

ペグ・インターフェロンα2aを180μg 48週間単独投与した場合のSVR率は、グループ1で19.2%、グループ2で70.6%である。また難治例に対するSVR率は15.5%である。

ペグ・インターフェロンは週1回の注射でよいという簡便さと、発熱・倦怠感といった

自覚症状が少ないという副作用の面から、今後主流の治療となりうる。その反面、副作用の持続時間も長くなるため、血小板・白血球減少には十分な注意を払って経過観察していく必要がある。

4. インターフェロン/リバビリン併用療法
リバビリンはプリン骨格をもつ合成核酸アナログで、インターフェロンとの併用でSVR率を向上させる。

インターフェロン/リバビリン併用48週間投与でのSVR率は、海外からグループ1で30～50%、グループ2および3で60～80%と報告されている。わが国で難治例を対象に行なわれたインターフェロン/リバビリン併用48週間投与のSVR率は46.2%（インターフェロンα2b群44.8%、ペグ・インターフェロンα2b群47.6%）であり、現行の48週間治療のなかで最も強力な治療であるといえる。

リバビリン併用療法は強力な治療である反面、溶血性貧血などの副作用から脱落する症例が高齢者層を中心に目立つ。

5. ペグ・インターフェロン/リバビリン併用48週間療法

ウイルス排除を目指す最も強力な治療が、ペグ・インターフェロン/リバビリン併用48週間療法である。

2004年12月よりゲノタイプ1b・高ウイルス量の難治例を対象に、ペグ・インターフェロンα2b（ペグイントロン®）/リバビリン（レベトール®）併用の48週間投与が保険で認可された。本療法は、週1回の注射でよいという利便性と、難治例の約50%までウイルスを排除できるという治療効果の両面から、今後主流になる治療である。

ただし、最も強力な治療である反面、副作用

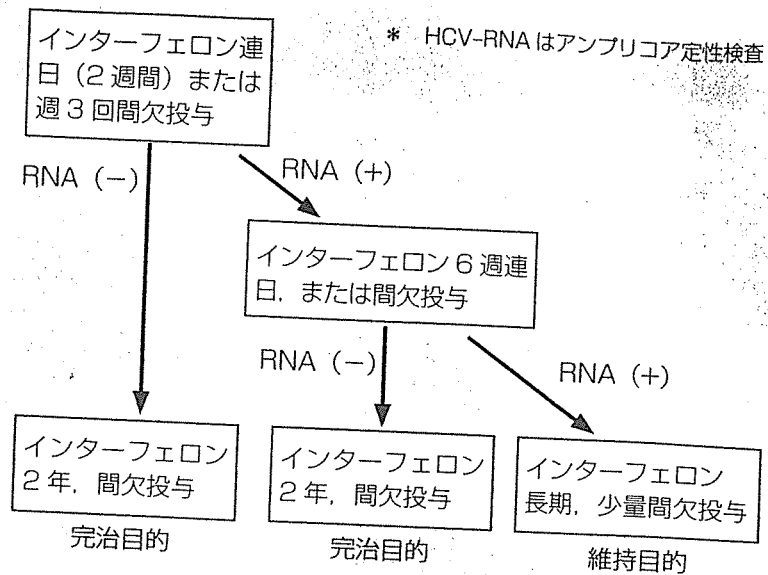


図3 HCVゲノタイプ1b高ウイルス量に対するインターフェロン単独長期療法のストラテジー（ペグ・インターフェロン/リバビリン療法の非適応症例に対して）

用も強いと、十分注意しなければならない。高齢でヘモグロビン値が低い症例ほど副作用が強く出現し、治療を中断してしまうケース（副作用脱落例）が多いことから、筆者の施設では65歳未満、ヘモグロビン値13g/dL以上、糖尿病・高血圧を合併しない症例を治療適応症例と考えている。

●治療スケジュール

治療開始後2週間は原則として入院し、経過観察する。血液生化学的検査では、特に白血球数・好中球数・血小板数・ヘモグロビン値の推移に注意を払う必要がある。

また、治療開始後8週間経過時点までは毎週検査を施行し、その後も4週間に1回検査を施行する必要がある（図4）。

●リバビリンを投与する際の注意点

リバビリンは体重に応じて連日経口投与するが、体重60kg以下の場合は1日600mg、

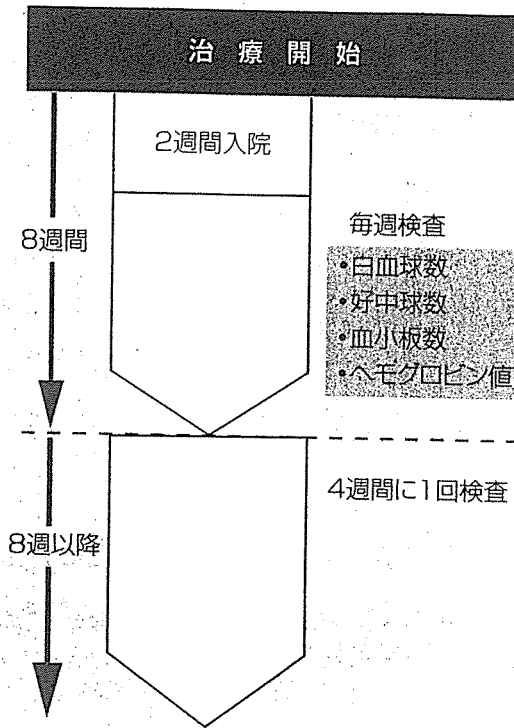


図4 ペグ・インターフェロン/リバビリン併用48週間療法の治療スケジュール

表8 リバビリンの体重別投与量

体重	投与量
60kg以下	600mg (朝200mg, 夕400mg)
60~80kg	800mg (朝400mg, 夕400mg)
80kg以上	1000mg (朝400mg, 夕600mg)

60~80kgの場合は1日800mg, 80kg以上の場合には1日1000mgの内服とする(表8)。

主な副作用としては溶血性貧血があり, 通常は治療開始後4週間でヘモグロビンの底値がみられる。心疾患の既往がない患者ではヘモグロビン値が10g/dL未満になるとリバビ

リン減量が必要であり, 8.5g/dL未満になれば, インターフェロンも含めて併用療法を中止すべきである。

リバビリンには催奇形性の問題もある。妊娠の可能性のある女性には禁忌であり, 妊娠する可能性のあるパートナーがいる男性患者へ投与する場合は, 避妊が必要である。

さらに, 糖尿病, 高血圧を合併した症例でリバビリン併用療法中の脳出血も報告されている。これは因果関係が確定したわけではないが, 否定もできないため, 適応症例を十分に選択する必要がある。

●ペグ・インターフェロンを投与する際の注意点

ペグ・インターフェロンa2bは, 週1回1.5μg/kgを皮下投与する(表9)。持続型であるという利便性の反面, 副作用も持続するため, 血小板数・白血球数が低下している症例は特に注意を要する。よって, 治療開始時の条件として, 白血球数4000/mm³以上, または好中球数1500/mm³以上, 血小板数10万/mm³以上あることが望ましい。

また, 治療開始後, 白血球数1500/mm³未満, または好中球数750/mm³未満, 血小板数8万/mm³未満に低下した場合は半量に減量する必要がある。さらに白血球数1000/mm³未満, または好中球数500/mm³未満, 血小板数5万/mm³未満まで低下した場合は, RBVも含めて併用療法を中止すべきである。

このように, 本療法は副作用脱落例の多さが治療成績を低下させているため, インターフェロンやリバビリンを早期に減量し, 治療完遂例をより多くする必要がある。

■インターフェロン療法の例

ペグ・インターフェロン/リバビリン併用

48週間療法でSVRとなった例を、図5に示す。

- 64歳，男性，HCVゲノタイプ1b型かつ2400 KIU/mL，糖尿病と高血圧はなし，35歳時に輸血歴あり。

- 現病歴：55歳健診で肝機能障害を指摘，C型慢性肝炎と診断，過去に24週間のインターフェロン単独療法を施行するも治癒せず当院紹介受診，肝組織進行度は慢性肝炎高度，体重67kg，AST 95 IU/L，ALT 110 IU/L，白血球数 4500/mm³（好中球数 2700/mm³），血小板数 14万 /mm³，ヘモロビン値 14.0g/dL。

- 治療選択：この症例はすでに慢性肝炎高度で肝炎活動性が高く，肝硬変・肝癌に進行する可能性が非常に高かった，しかも65歳未満で糖尿病・高血圧の合併症がなく，血球系も十分保たれていたことから強力な治療を行なえると判断し，ペグ・インターフェロンα2b /リバビリン併用 48週間投与を選択した。

- 投与量設定：体重別用量設定（表8，表9）によりペグ・インターフェロンα2bの100 μg /回を1回 /週で皮下注射開始，同時にリバビリンは800mg /日を連日内服開始，治療期間は48週間である。

- 治療経過：この症例は発熱，倦怠感などの副作用が従来型インターフェロンで治療したときよりも少なく自覚症状は非常に楽に経過した，また血球系の減少はみとめたが，ペグ・インターフェロンα2bまたはリバビリンの減量・中止基準（□ p.128）までには至らなかった，HCV-RNAは治療開始16週目で陰性化し，最終的には治療完遂しSVRに至っている。

■トランスアミナーゼ低値安定化を目的とした治療

強力なインターフェロン療法を行なってもSVRまで至らないようなインターフェロン抵抗例や，インターフェロンによる副作用

表9 ペグ・インターフェロンα2bの体重別投与量

体重 (kg)	投与量 (μg)
45	60
50	80
55	100
60	120
65	150

※注射用水 0.7mL 全量で溶解し，そこから患者の体重に応じた必要量を抜き取って投与する（最大投与量は0.5mL）。

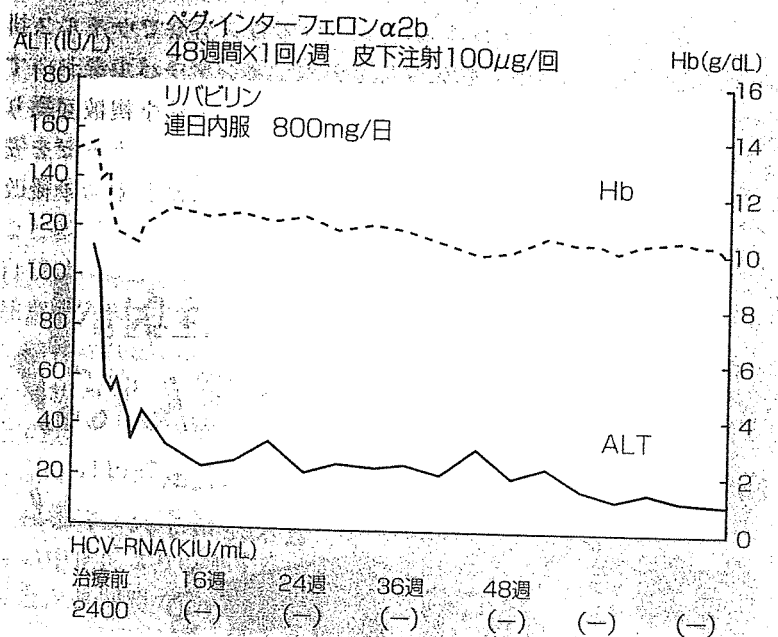


図5 ペグ・インターフェロン / リバビリン併用 48週間療法によってSVRになったC型慢性肝炎の例

が懸念され強力なインターフェロン療法が行えない高齢者，血小板数低値，肝硬変のような症例には，たとえウイルス排除まで至らなくとも肝組織進展抑制・肝発癌抑制・生命予後改善を目指して，トランスアミナーゼ低値安定化を目的とした治療を行なう必要がある。