

しばしば血中濃度が増加し、1.5 g/dl 以上となり、血清蛋白中の分画でも 20% をしばしば越える。肝硬変となるとウイルス性にかかわらず、アルコール性などの原因によるものでも高値となる。肝疾患の程度が高度となると一般に γ グロブリン値は増加するが、個人差が大きい。自己免疫性肝炎(ルポイド肝炎)では、その診断基準に血清中のアルブミン値が 2.5 g/dl 以上であることが条件であり、この疾患では肝硬変に至らなくても非常に高い γ グロブリン値を示すことが特徴となっている。

3) A/G 比

血清中に存在するアルブミン値対グロブリン値の比をいう。血液中の蛋白質はアルブミンとその他の雑多なグロブリンと呼ばれる蛋白質群を合わせたものからなっている。たとえば、総蛋白が 7.0 g/dl でアルブミンが 5.0 g/dl であれば、血中のグロブリンは 2.0 g/dl ということになり、A/G 比は 2.5 である。グロブリンはさらに電気泳動により、 $\alpha 1$ (アルファ 1)、 $\alpha 2$ 、 β (ベータ)、 γ (ガンマ)の各グロブリン分画に分けることができる。

慢性肝疾患、特に肝硬変では A/G 比が低下することが多く、アルブミン合成能低下に加えて、 γ グロブリン値の上昇が起こるため、いずれも A/G 比を低下させる方向に異常を示す。

4) 膠質反応 (ZTT および TTT)

膠質反応は古くから肝疾患に有用として経験的に測定されている検査法で、硫酸亜鉛混濁試験 (ZTT) とチモール混濁試験 (TTT) とが一般的である。これらは、血液中の免疫グロブリンなど多種類の蛋白異常を総体的に示すもので、肝病変の検査として特異的なものではない。しかし、ZTT・TTT の検査は、慢性肝炎・肝硬変などの慢性肝疾患の発見に際しては非常に有用であり、今のところ他の臨床化学検査では代替できない。

慢性肝炎や肝硬変では ZTT・TTT とともに上昇するが、A 型急性肝炎では TTT が ZTT と分離して上昇することで有名である。一般的には、TTT は血中 IgM と相関し、ZTT は IgG と相関することが知られている。

これらの膠質反応は肝疾患以外に、慢性甲状腺炎・膠原病・慢性感染症などでも異常値を示すことが多いので注意すべきである。

5) コリンエステラーゼ (ChE)

アルブミンと同様に、肝で生産される蛋白質で、肝での蛋白質代謝や全身の栄養状態の指標となりうる。肝硬変や劇症肝炎のような肝機能の低下があれば低値となる。逆に、コリンエステラーゼ値の上昇のあるときには、脂肪肝(肥満性・アルコール性)の存在を示唆する。コリンエステラーゼは、脂肪肝診断の数少ない肝機能検査である。

d. アミノ酸・核酸代謝と肝機能検査

1) トランスアミナーゼ (AST または GOT, ALT または GPT)

AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)の 2 つの酵素を合わせてトランスアミナーゼと呼ぶ。この 2 つの酵素はそれぞれ GOT、GPT と呼ばれていたものと同じものである。

トランスアミナーゼはさまざまな臓器に存在しており、アミノ酸を代謝するときに働く酵素である。この酵素を含む臓器が何らかの病態にあつて破壊されるときには、細胞内のトランスアミナーゼが血液中に放出され、これを血液検査で検出することができる。このため、トランスアミナーゼは「逸脱酵素」としての診断的意味がある。すなわち、血液中のトランスアミナーゼ濃度の上昇は肝細胞の破壊状態の強さを鋭敏に示す指標となる。

AST は肝以外にも骨格筋・心筋などにも多く含まれており、AST の血中濃度の上昇があるだけですぐに肝疾患と考えるのは間違いである。しかし、ALT は肝以外にはほとんどみられないため、ALT の明らかな上昇があるときには肝疾患の存在があると考えてよい。このような理由から、AST・ALT がそろって異常値(高値)を示す場合には、肝に何らかの異常が存在すると考えてよい。

AST は肝細胞全体に均一分布するのに対し、

方、胆道系閉塞などで、胆汁うっ滞が起こるとコレステロールを含む血清脂質は上昇する。原発性胆汁性肝硬変では、慢性的な胆汁うっ滞でコレステロール値などが上昇し、皮下に黄色腫 (xanthoma) を形成する。

f. ビタミン代謝と肝機能検査

1) 凝固蛋白

主に血液凝固にかかわる第I～第XIIIの凝固因子のうち、第VIII因子以外は肝で合成される蛋白質である。このため、凝固機能が低下していれば、肝の凝固因子合成能力が低下していることを示唆する。

凝固因子の血中半減期は5時間～3日間と短く、一方ではすみやかに合成が行われるため、rapidturn-over protein と呼ばれる。このため、肝での合成能力が低下すると、すぐに凝固因子が欠乏状態となり、凝固能低下状態が検出される。一方、劇症肝炎などでいったん肝機能が回復に転じたときには、凝固能の明らかな改善を検出することができる。

2) プロトロンビン時間 (PT)

プロトロンビンはグロブリンの一種で、ビタミンKの存在下に肝細胞で産生され、凝固過程で重要な役割を果たす。ビタミンKの吸収障害を起こす閉塞性黄疸や、プロトロンビン合成能の低下する肝硬変・劇症肝炎などでは、凝固能低下が起こり、プロトロンビン時間の延長をきたす。

3) トロンボテスト・ヘパプラスチンテスト

肝で合成される種々の血液凝固因子の機能を総合的に評価するトロンボテストやヘパプラスチンテストは、生物学的半減期が短いことを利用して、劇症肝炎・重症型急性肝炎などの病態把握・早期診断に用いられる。

g. 門脈血流と肝機能検査

1) ICG 15 分値 (インドシアニングリーン停滞率)

インドシアニンググリーン (ICG) という緑色の色素は、体内に入るとすみやかに肝に取り込まれ、胆

道に排泄される。この ICG を体重に見合った量だけ静脈注射し、15分後に静脈採血を行い、血液中にどれだけの ICG が停滞しているかを測定し ICG 15分値とする検査法である。

慢性肝炎から肝硬変へという慢性肝疾患の進行に関して、どの程度肝病変が進行しているか (どの程度肝が悪いか) という指標がいくつかあるが、ICG 15分値はただ1項目の検査で肝病変の進行程度を示すことのできる指標である。ICG 15分値は、①肝血流、特に有効門脈血流量、②肝細胞機能 (予備能力)、③胆道通過性、のすべてに影響を受ける指標で、慢性肝炎から肝硬変に至る肝疾患の重症度・症状の出現・肝硬変の余命などと関連する。

慢性肝炎中等度までであると ICG 15分値は10%以内だが、慢性肝炎高度では15～20%、肝硬変初期で20～35%程度を示し、ICG 15分値が30%以上であれば肝硬変を強く疑う結果である。

h. 血液学的異常と肝疾患

古くからアルコール性肝障害をはじめとする肝疾患では、種々の血液学的 (赤血球・白血球・血小板のいずれか) 異常がみられることが指摘されている。ここでは、代表的な血液学的異常についてふれることにする。

1) 赤血球

肝硬変の際にはしばしば貧血がみられる。貧血の起こる原因はいくつかあるが、①脾機能亢進症 (赤血球の破壊亢進)、②造血能の低下、③赤血球膜の脆弱化による溶血、さらに④食道静脈瘤や胃びらんからの出血などによる鉄欠乏性貧血、⑤アルコール多飲に伴う葉酸・ビタミンB₁₂欠乏などが挙げられる。

貧血の型はさまざまであり、脾機能亢進や溶血が前面に立つときには正球性正色素性貧血、鉄欠乏の際には小球性低色素性貧血、葉酸欠乏の際には大球性貧血となり、これらが複合した原因になっていることも多い。肝硬変が高度で非代償期となってくると、貧血も慢性的かつ高度となり、ヘモグロビン濃度 (g/dl) が8から5程度に低下してく

Medical Practice

2006 vol. 23 no. 1 別冊

肝疾患の实地診療へのアプローチ

その1

最新の治療コンセンサスに基づいた实地診療

ウイルス性肝炎治療ガイドライン

2006年1月

熊田博光

虎の門病院副院長／くまだ・ひろみつ

東京 文光堂 本郷

肝疾患の实地診療へのアプローチ

その1

最新の治療コンセンサスに基づいた实地診療

ウイルス性肝炎治療ガイドライン 2006年1月

熊田博光

虎の門病院副院長/くまだ・ひろみつ

はじめに

厚生労働省では平成14年度から、節目検診すなわち日本国民の40歳以上の人すべてを対象にB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスのスクリーニングを開始した。初年度は40歳、45歳、50歳と5年おきに節目検診を行い、5年間かけてすべてを網羅することとなった。こうした節目検診によって発見されたC型肝炎・B型肝炎患者を、治療の必要の有無に分け、肝臓専門医の指導の基に適切な治療を行うこととした。その一方、全国で行われる標準的な治療を定めるため、B型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班(班長 熊田博光)を立ち上げ、コンセンサスの得られた治療のガイドラインを作ることになった。

C型慢性肝炎のガイドライン

平成16年度の班研究として、10名の班員と4名の班友で、過去5年間においてC型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を行った症例のデータ解析を行った。その解析結果を示す。表1は、現在発売可能となっているすべてのインターフェロン療法を対象とした3,081例である(対象は1997年から2002年まで)。性別は男性1,800例、女性1,281例、年齢の中央値53歳。初回インターフェロン開始例2,020例、2回目開始例879例、3回目以上648例である。表2は、効果判定が可能

表1 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—アンケートの成績—

性別	男:女=1,800:1,281
年齢	中央値53歳(17~83歳)
投与回数	初回 2,020例, 2回目 879例, 3回目以上 648例
肝組織	staging F0-1/2/3/4 1,365/879/482/166
IFNの種類	advaferon, canferon A, feron, intron A, β Mochida, OIF, pegasys ribavirin併用療法 (intron A, Peg-intron, pegasys)

表2 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績(全体2,264例の完全著効率)—

	グループ1	グループ2
高ウイルス量 (100 KUまたは1 Meq/ml以上)	237/1,176 (20.2%)	351/613 (57.3%)
低ウイルス量 (100 KUまたは1 Meq/ml以下)	149/209 (71.3%)	219/266 (82.3%)

となった2,264例の完全著効率(治療率)である。グループ1の高ウイルス量は1,176例中237例で20.2%であり、グループ1の低ウイルス量は209例中149例で71.3%であった。グループ2の高ウイルス量は613例中351例で57.3%、グループ2の低ウイルス量は266例中219例で82.3%

の著効を示し従来から報告されているとおり、グループ1の高ウイルス量が最も治療効果が低く、グループ2の低ウイルス量が最も治療効果が高かった。しかし、5年前の厚生省の研究班(飯野班)の結果と比較すると、グループ1の高ウイルス量は5%から20%に、グループ2の高ウイルス量も40%から57%に著効率が上がっている。これはこの5年間に新たに認可されたリバビリンの併用療法が要因と考えられた。一方、低ウイルス量に関しては、治療効果はやや高いという結果であった。

そこで、グループ1の高ウイルス量に関してインターフェロン単独療法とインターフェロン+リバビリン併用療法の6ヵ月投与と1年投与の成績を比較した。

インターフェロン単独6ヵ月投与494例の完全著効率は13%、6ヵ月以上の長期投与91例での完全著効率は26%であった(表3)。一方、インターフェロン+リバビリンの6ヵ月投与例は494例で、その完全著効率は19%であり、6ヵ月以上(大部分は48週)投与した113例では、完全著効率は45%と過去最高の成績を示した(表4)。

以上から、グループ1の高ウイルス量の場合、インターフェロン+リバビリン併用療法は最も治療効果が高いことが班の成績でも実証された(表3~5)。しかし、リバビリンには貧血、血小板減少など種々の副作用があることから、リバビリンが使用できないケースに関しては通常のインター

表3 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ1、高ウイルス量、IFN単独(537例)	
完全著効 16%、不完全著効 25%、無効 60%	
1. IFN単独6ヵ月投与(494例)	完全著効 13%、不完全著効 22%、無効 63%
2. IFN単独6ヵ月以上投与(91例)	完全著効 26%、不完全著効 37%、無効 38%

表4 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ1、高ウイルス量、IFN+ribavirin併用(571例)	
完全著効 25%、不完全著効 15%、無効 60%	
1. IFN+ribavirin併用6ヵ月投与(494例)	完全著効 19%、不完全著効 15%、無効 66%
2. IFN+ribavirin併用6ヵ月以上投与(113例) (peg-interferonを含む)	完全著効 45%、不完全著効 19%、無効 27%
* 700KIU以上の症例の完全著効率	
IFN 6ヵ月投与:	6% (3/48)
IFN 長期投与:	23% (3/13)
IFN+ribavirin 6ヵ月投与:	16% (33/210)

表5 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ2、低ウイルス量(613例)	
完全著効 57%、不完全著効 20%、無効 22%	
1. IFN単独6ヵ月投与(405例)	完全著効 51%、不完全著効 26%、無効 23%
2. IFN単独6ヵ月以上投与(49例)	完全著効 55%、不完全著効 18%、無効 27%
—再治療例に対する効果 66% (6/10)	
3. IFN, ribavirin併用投与(158例)	完全著効 73%、不完全著効 8%、無効 18%

- 日本人に最も多い HCV グループ 1 の高ウイルス症例の治療法は、Peg-IFN+リバビリン併用の 48 週間投与が最適である。

表6 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン初回投与

初回投与	グループ1	グループ2
高ウイルス量 1 Meq/ml 100 Kcopy/ml以上	Peg-IFN α 2b+ribavirin (48週間) * IFN長期 (2年間) ** Peg-IFN α 2a (48週間)	IFN α 2b+ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a (48週間) * IFN (24~48週間)
低ウイルス量 1 Meq/ml 100 Kcopy/ml未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)

* Peg-IFN α 2b + ribavirin 非適応症例

** 高ウイルス症例のうち中等度 (100~500 KIU) の症例

表7 C型慢性肝炎に対するインターフェロン再治療の原則

C型慢性肝炎に対してインターフェロンの再治療は初回治療の無効例の要因を検討し、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べきである。

フェロンの長期療法も選択肢の中に入った。また、ペグインターフェロン α 2aの48週間も高ウイルス量のうち中等度、すなわち100~400 Kcopy/mlの症例についても第二選択となった。グループ2の高ウイルス量に関しては、インターフェロン単独療法の完全著効率は、6ヵ月投与51%と長期投与55%であったが、インターフェロン+リバビリン併用療法の完全著効率は、73%であった(表5)。

低ウイルス量では、グループ1に関しては、インターフェロンの24週あるいはペグインター

フェロン α 2aの24~48週とした。グループ2の場合は、通常のインターフェロンでは8~24週間の投与で十分であり、ついでペグインターフェロン α 2aの24~48週間投与とした。低ウイルス量の場合、インターフェロン+リバビリン併用療法は通常のインターフェロン単独療法と効果がほとんど変わらないことから、通常のインターフェロンのみを標準的治療法とした。以上の結果より、平成16年度C型慢性肝炎治療ガイドラインの初回投与(表6)に関しては、グループ1の高ウイルス量、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の48週間投与が第一選択となった。

C型慢性肝炎に対してインターフェロンを再投与する場合、初回治療の無効要因を検討し、治療目的の治療あるいは進展予防の少量長期療法を選択することを原則とした(表7)。インターフェロンに関しては、新しい薬剤が次々と承認される中、初回治療時の無効要因と同様の要因が発生す

ることを避けなければならない。つまり、初回治療時に α インターフェロンでうつ状態が出現したにもかかわらず、再び α インターフェロンのペグインターフェロンとリバビリンの長期療法を行うことがないよう、治療の選択肢を考えるべきである。したがって、治療のガイドラインでは、再投与に関してはペグインターフェロン+リバビリンの48週をはじめ、種々のインターフェロン療法が列挙された(表8)。

また、1b型高ウイルス量でペグインターフェロン+リバビリンの非適用症例(高齢者、ヘモグロビンが低い症例など)に関しても、インターフェロン単独長期療法のガイドラインを示した。インターフェロン単独療法は、2週間連日あるいは週3回の間欠投与を行い陰性となった場合は、

表8 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン(治癒目的の再治療)

再投与	グループ1	グループ2
高ウイルス量 1Meq/ml 100Kcopy/ml 以上	Peg-IFN α 2b + ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a (48 週間) IFN長期(2年間)	
低ウイルス量 1Meq/ml 100Kcopy/ml 未満	Peg-IFN α 2b + ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a (48週間) IFN (48週間)	

2年近い長期投与により治癒する可能性が高いことから、治癒目的の治療を行うこととした。しかし、8週以内にHCV-RNAが陰性にならないケースは、その時点で治癒目的の治療は諦め、発癌予

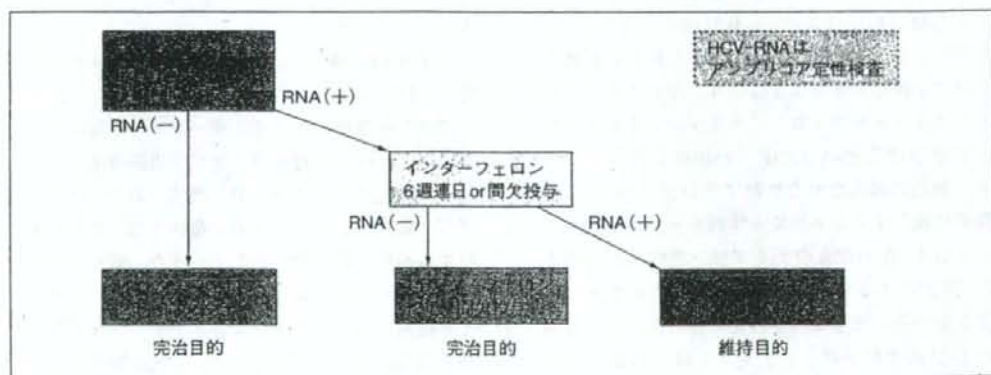


図1 1b型高ウイルス量のPeg-IFN α 2b+ribavirin非適用症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン(2005年度)

表9 C型慢性肝炎の血清トランスアミナーゼの目標値

1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1) では、持続的に正常値の1.5倍以下にcontrolする
2. C型慢性肝炎 grade 2~3 (F2~F3) では、極力正常値にcontrolする

防目的の少量長期間欠療法を行うこととした(図1)。発癌予防目的のC型慢性肝炎に対する血清トランスアミナーゼの目標値は、C型慢性肝炎のgrade 1 (F1)では持続的に正常値の1.5倍以下と定めた。しかし、grade 2~3 (F2~F3)では極力正常値にコントロールすることとした(表9)。

B型慢性肝炎のガイドライン

B型慢性肝炎の治療は、C型慢性肝炎より古くからインターフェロン療法が行われていたが、現在その投与期間は未だ6ヵ月以内のみである。しかし、ラミブジンははじめとした新しい拡散アナログが使用できるようになり、今回のガイドラインはインターフェロン、ラミブジンまたステロイド離脱療法といった種々の治療に及んだ。一方、新たに導入された拡散アナログにおいては、長期に投与するとe抗原陽性例もe抗体陽性例のいずれも50~60%のラミブジン抵抗株が出現する(図2)ことから、若年層にこうした拡散アナログをむやみに使うことを禁止した。そこで、今回のB型慢性肝炎ガイドラインでは、35歳以上と35歳未満の症例でその治療ガイドラインを分け

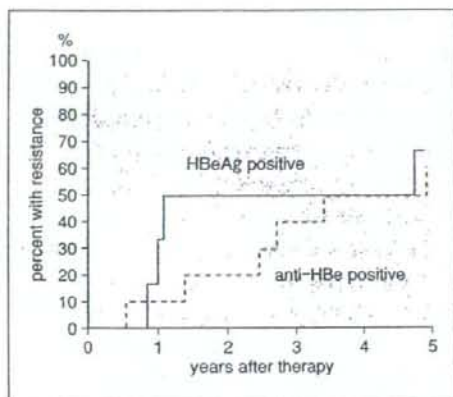


図2 5年以上経過観察例のHBeAg別にみたYMDD Mutant出現率

ることとなった。

35歳未満の場合、e抗原陽性例で特にウイルス量が8 LGE/ml以上の高ウイルス量においてはラミブジンを使用せず、インターフェロン長期間欠療法はステロイド離脱ラミブジン短期療法、ステロイド離脱インターフェロン療法、あるいはラミブジン短期インターフェロン療法など、短期に完結する治療を第一選択とした。また、低ウイルス量においてもステロイド離脱ラミブジン、ステロイド離脱インターフェロン、インターフェロン長期の治療法を第一選択とした。e抗原陰性例に関しては、明らかに肝硬変に近い進行例を除いては

- B型肝炎の治療は35歳未満、肝線維化の低い症例は自然経過。
- 35歳以上は lamivudine 療法。

経過観察とした(表10)。

35歳以上に関しては、早期にe抗原陽性で高ウイルス量の症例は、e抗原の陰性化が望めないことからラミブジン長期療法、およびインターフェロン長期療法とした。また、低ウイルス量に対してもラミブジン長期療法とした。e抗原陰性例に対しては、変異株は出現するものの、break-through hepatitisの出現頻度は低いことから、ラミブジンを第一選択肢とした(表11)。ラミブジンの変異株に対しては、アデフォビルの使用が認可されたことから、トランスアミナーゼの上昇が起こった場合にはできるだけ速やかにラミブジン+アデフォビル併用療法を行うこととした。

まとめ

以上、C型慢性肝炎およびB型慢性肝炎に対する現時点のガイドラインは完成された。B型肝炎に対しての新たな薬剤としてはエンテカビル、またC型慢性肝炎に対しては protein kinase inhibitor など、種々の薬剤が開発されていることから、今後毎年新しいガイドラインを作成する予定である。

表10 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン (35歳未満)

HBV-DNA	≥8LGE/ml	<8LGE/ml
e抗原陽性	①IFN長期間欠 ②ステロイド離脱(短期)+lamivudine(短期) ③ステロイド離脱(短期)+IFN ④lamivudine(短期)+IFN	①ステロイド離脱(短期)+lamivudine(短期) ②ステロイド離脱(短期)+IFN ③IFN長期間欠
e抗原陰性	経過観察	経過観察
	(進行例は lamivudine)	

表11 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン (35歳以上)

HBV-DNA	≥8LGE/ml	<8LGE/ml
e抗原陽性	①lamivudine ②IFN長期療法	lamivudine
e抗原陰性	lamivudine	lamivudine

2 Peg-IFN/ribavirin 併用療法

4 抗ウイルス療法の安全性と治療効果

荒瀬康司, 鈴木文孝, 熊田博光

ポイント

- | | |
|--------|--|
| コンセンサス | ① HCV RNA が 100 KIU/ml 以上の高ウイルス例に対しては, Peg-IFN/ribavirin 併用療法が第一選択である。 |
| コンセンサス | ② Peg-IFN/ribavirin 併用療法では, ウイルス, 宿主, 治療の 3 面よりウイルス排除の可能性を予測して治療導入することが望ましい。 |
| コンセンサス | ③ トランスアミナーゼ正常例に対しても Peg-IFN/ribavirin 併用療法はトランスアミナーゼ異常例と同様に治療効果が期待できる。 |
| 要検討 | ④ Peg-IFN/ribavirin 併用療法中, HCV RNA が陽性であってもトランスアミナーゼが正常であれば治療終了後のトランスアミナーゼ正常化を期待できる。 |
| 要検討 | ⑤ Peg-IFN/ribavirin 併用療法開始後, HCV RNA の陰性化が 12 週以降の場合には, 72 週など長期的な治療を行うことによりウイルス排除率を改善できる。 |
| コンセンサス | ⑥ Peg-IFN/ribavirin 併用においては, ① 高齢者 (65 ないし 70 歳以上), ② 糖尿病・高血圧合併症例, ③ 血球減少例などはとくに副作用による脱落に注意が必要である。 |

はじめに

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は, 近年飛躍的な進歩がみられている。1998 年ヨーロッパおよび米国より interferon (IFN) /ribavirin 併用療法の治療効果が発表されてより, もっとも抗ウイルス作用の強い療法として広まってきた。さらに IFN にポリエチレングリコール (PEG) を共有結合させた Peg-IFN が登場し, 2004 年 12 月よりは, genotype 1 型高ウイルス量に対しては,

Peg-IFN/ribavirin 併用療法での 1 年間投与の保険認可がなされてきた。さらに 2005 年 12 月よりは, genotype 1b かつ高ウイルス量以外の症例に対して, Peg-IFN/ribavirin 併用療法での 24 週投与の治療が認可されるようになってきた。

そこで今回は, Peg-IFN/ribavirin 併用療法における安全性とその治療効果などにつき, 現在の動向を記していく。

I. 治療効果

IFN/ribavirin 併用療法は、その副作用によりしばしば脱落が認められるが、全体でいうと、治療効果は以前の IFN 単独療法に比し、飛躍的に伸びてきた。とくにヨーロッパおよび米国では IFN/ribavirin 併用療法の効果を見るために IFN α -2b 3 MU 週 3 回投与に ribavirin 1 日 1,000 ~ 1,200 mg を併用した大規模な無作為二重盲検試験が行われた^{11,12}。48 週投与での結果は表 1 のようであった。なお治療効果を sustained virologic response (SVR)；治療終了 24 週時点での HCV RNA 陰性化で示した。

さらに、genotype 1 の高ウイルス量例に対する Peg-IFN/ribavirin 併用療法 48 週投与の国内臨床試験ではウイルス排除率は 254 例中 121 例 (47.6%) との報告が出されており、従来の報告に比し、高いウイルス排除率であった。

しかしながら、副作用により治療を断念せざるをえない場合には、治療効果が著しく減少してしまうため、その副作用の発症には注意が必要となる。また、副作用があったとしても早めに減量して、IFN を許定量の 80% 以上を使えば治療効果が良好であるとの報告も出されている¹³。

次に、genotype 2 の高ウイルス量症例に対して、IFN 単独ではウイルス排除率が 24 週投与においては 50% 前後であったが、Peg-IFN α -2b と ribavirin の併用療法 24 週投与では、ウイルス排除率は国内臨床試験では 88% であった。

その後も ribavirin 併用療法での効果が良好との多くの報告がなされており、現時点では高ウイルス例に対しては、Peg-IFN/ribavirin 併用療法

が第一選択と考えるとよいと思われる¹⁴⁻¹⁶。

II. 治療効果に寄与する要因

Peg-IFN/ribavirin 併用療法を行った場合に、根本的目標は、ウイルス排除である。しかしながら、すべての症例でウイルスが排除できるわけではない。ウイルス排除に寄与する要因につき検討したところ、それは大きく、ウイルス側要因、宿主側要因、治療側要因の三つに分けて考えられる。

ウイルス側要因のなかでは、ウイルスのコア蛋白において、70 番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸、91 番目のアミノ酸がロイシンからメチオニンに変異している場合には治療効果が不良であるということが判明してきた¹⁷。また、ウイルスの量に関しては、Peg-IFN/ribavirin 併用療法ではウイルスが非常に多い量であっても、少ない量の群に比し有意差はないというような結果であった。ただし、治療開始から 2 週間以内に HCV-RNA 量が 1/100 以下となった症例では効果は良好であるとの報告がなされている¹⁸。また、宿主側要因では LDL コレステロールが低すぎるような症例、高齢症例、女性症例、あるいは合併症として糖尿病をもっているような症例では治療効果が不良であるとの報告もある。さらに治療要因では、ribavirin の血中の濃度が低すぎる場合には、治療効果が不良である^{19,20}。したがって、これらの要因を事前にチェックあるいは修正できるものは修正してから治療に入る必要性もあると考えられる。

表 1 IFN/ribavirin 併用療法の効果

Author	治療法	症例数	SVR(総数) (%)	SVR(genotype 1 のみ) (%)
Poynard (ヨーロッパ)	IFN 単独	281	19	
	Ribavirin 併用療法	281	43	
McHutchison (米国)	IFN 単独	225	13	7
	Ribavirin 併用療法	228	38	28

III. トランスアミナーゼ正常例に対する IFN 投与

トランスアミナーゼ正常例に対しては、従来 IFN 投与は行わないことが多かったが、トランスアミナーゼが正常であっても年率 5～10% 前後でトランスアミナーゼの上昇がみられ、また長期的にみると 70～80 歳になって肝癌が発症する例も存在する。また、70 歳代になって症状が進展した際に治療を開始しようとしても、治療を行うには高齢化しており、治療を断念せざるをえない場合も多い。

そこで 50 歳代ないし 60 歳前後の、抗ウイルス治療に十分耐えられる年齢で治療が導入されることが考慮されるようになってきた。その効果であるが、Peg-IFN/ribavirin 併用療法は、トランスアミナーゼ異常例と比べてほぼ同等の治療効果が期待されるとの報告が多い¹⁹⁾。したがって、高齢化に至る以前に Peg-IFN/ribavirin 併用療法を行うのも一法と考えられる。

IV. トランスアミナーゼ正常化を目指した IFN/ribavirin 効果

Peg-IFN/ribavirin 併用療法は、1b 高ウイルス量症例では治療開始より 3 カ月時点で約 50%、6 カ月の時点で約 75% の症例で血清学的なウイルスの排除がみられる。逆にいえば約 25% の症例では HCV-RNA が陽性のままであるということであり、これらの症例に対し治療を継続するか否かということが一つの問題である。

現時点では Peg-IFN/ribavirin 併用療法開始 24 週の時点で、ウイルスが陰性化しないような症例でも、トランスアミナーゼの正常化がみられていればこの IFN 服用方法を継続し、48 週までもっていくと治療終了後のトランスアミナーゼの正常化が長期に持続することが判明してきた。

V. Peg-IFN/ribavirin 併用の長期投与での効果

Peg-IFN/ribavirin 併用療法は、genotype 1b の高ウイルス量例であっても 12 週未満で血清ウイルス RNA が陰性化すれば、48 週投与でも十分ウイルス排除が期待できる。すなわち、国内第 II 相臨床試験では 12 週までに血清 HCV-RNA の陰性化がみられた例では SVR は 74.3% (202/272) と高率であった。しかしながら、12 週を超えて 24 週で HCV-RNA が陰性化したような症例では、48 週で治療を中止すると SVR は 39% (32/82)にとどまった。このように HCV-RNA が 12 週を超えてから陰性化した症例に対し併用療法を長期的に使用した場合に、治療効果を上げられるかが問題である。

当院では現時点では、12 週を超えて 24 週で HCV-RNA が陰性化したような症例で、72 週まで治療を継続した際の SVR は 63.6% (7/11)にとどまった。このように、HCV-RNA が 12 週を超えて陰性化したような症例には、72 週などの、より長期的な治療継続が必要と思われる。

VI. 安全性

IFN は生理活性を有するサイトカインに属し、C型肝炎ウイルス量の増殖を抑えると同時に生体内で種々の副作用を呈する。IFN 単独療法の際も副作用がみられ、その投与中に数%～10% 台の症例が副作用により治療を断念せざるをえない状況であった¹⁹⁾。一方、Peg-IFN/ribavirin 併用療法においては、ribavirin が加わったためにより重篤な副作用がしばしば認められる。その代表的副作用を表 2 にまとめて示す。

Peg-IFN/ribavirin 併用療法は IFN 単独療法に比し、貧血をきたしやすく、高齢者での脱落例が多く、皮疹・間質性肺炎などが多い。さらにこの併用療法においては、糖尿病あるいは高血圧の合併症がある高齢の患者に治療を行った場合には、脳出血などの合併に懸念する必要がある²⁰⁾。また、一部の症例では、KL6 の増加が認めら

表2 IFN(ないし Peg-IFN)/ribavirin 併用療法での副作用の程度

IFN α -2b ないし Peg-IFN α -2b と ribavirin の投与を受けると多くの患者で副作用が認められる。代表的副作用には次のようなものがある。(国内臨床試験時の269例のデータ)

1. インフルエンザ様症状：発熱(95.9%)、全身倦怠感(93.7%)、頭痛・頭重感(90%)、悪寒(32%)など
2. 精神神経系：不眠(66.5%)、めまい(40.5%)、抑うつ(13.4%)、易刺激性(12.6%)、耳鳴(6.3%)、注意力障害(5.9%)、気分不快(5.6%)、5%未満の副作用としては眠気、異常感、気分低下、健忘、不安、耳閉、意識障害、難聴、感情不安定、失神、心身症、そう状態、圧迫感、過眠、活動低下、構語障害、自殺企図、自律神経失調、神経過敏、大脳萎縮、知覚過敏・減退、聴覚過敏、判断力低下、片頭痛
3. 血液：リンパ球減少(96.7%)、白血球減少(96.7%)、顆粒球減少(73.4%)、好中球減少(88.8%)、ヘモグロビン減少(87.4%)、赤血球減少(81%)、ヘマトクリット減少(79.7%)、網状赤血球増多(72.5%)、血小板減少(46.1%)、リンパ球増多(33.1%)、好塩基球増多(27.1%)、網状赤血球減少(25.3%)、好酸球増多(19.7%)、好中球増多(18.2%)、貧血(8.2%)、5%未満の副作用としては白血球増多、赤血球増多、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、骨髄抑制、出血傾向
4. 肝臓：ビリルビン血症(41.3%)、 γ GTP 上昇(17.1%)、GOT (AST) 上昇(16.7%)、LDH 上昇(16.0%)、GPT(ALT) 上昇(14.9%)、5%未満の副作用としてAL-P 上昇、脂肪肝、肝血管腫
5. 腎臓：膀胱炎(6.3%)、頻尿(5.2%)、5%未満の副作用として排尿障害、血尿、蛋白尿、尿路結石、濃縮尿、BUN・クレアチニン上昇、クレアチニン減少、神経因性膀胱、腎結石、尿失禁、尿変色、膀胱不快感
6. 循環器：頻脈(21.2%)、潮紅(20.1%)、胸痛(12.3%)、浮腫(四肢・顔面)(5.9%)、血圧上昇(5.2%)、5%未満の副作用として末梢性虚血、血圧低下、心房細動、静脈瘤、蒼白、虚血性脳血管障害
7. 消化器：食欲不振(84%)、悪心・嘔吐(58.4%)、腹痛(55.4%)、下痢(36.8%)、口内・口唇炎(26.8%)、便秘(22.7%)、胃不快感(16.7%)、口渇(15.6%)、歯髄・歯周・歯肉炎(8.9%)、消化不良(8.6%)、歯痛(7.1%)、腹部不快感(6.3%)、舌炎(5.9%)、5%未満の副作用として胃炎、痔核、口腔内不快感、腸管機能異常、おくび、血便、鼓腸放屁、歯の異常、腸炎、排便異常など
8. 皮膚：脱毛(68%)、掻痒(60.2%)、発疹(56.9%)、皮膚乾燥(19.7%)、湿疹(15.6%)、紅斑(10.8%)、湿疹(16.2%)、白癬(6.3%)、皮膚炎(5.9%)、5%未満の副作用として爪の異常、紫斑、蕁麻疹、接触性皮膚炎、過角化、皮膚潰瘍など
9. 神経・筋：関節痛(75.8%)、筋肉痛(69.9%)、背部・腰部痛(38.3%)、感覚異常(17.1%)、筋硬直(14.5%)、四肢痛(7.4%)、5%未満の副作用として頸部痛、神経痛、肋骨痛、振戦、疼痛、筋硬直、関節炎、腫脹など
10. 呼吸器：上気道炎(47.2%)、咳嗽(29%)、呼吸困難(25.7%)、喀痰増加(12.3%)、鼻出血(11.2%)、鼻漏(7.8%)、5%未満の副作用として鼻炎、鼻閉、くしゃみ、鼻乾燥、嗝声、鼻道刺激感、扁桃炎、咽頭紅斑、咽頭腫脹など
11. 眼：角膜・結膜炎(9.3%)、眼痛(6.7%)、霧視(6.7%)、網膜渗出物(6.3%)、網膜出血(5.9%)、眼精疲労(5.2%)、5%未満の副作用として眼痒感、眼充血、視覚異常、網膜炎、目の違和感、眼瞼炎、眼瞼浮腫、硝子体浮遊物、眼瞼紅斑、視力低下、麦粒腫、網膜裂孔、羞明など
12. 投与部位(注射部反応)：紅斑(40.1%)、掻痒(24.5%)、発疹(8.2%)、疼痛(7.8%)、腫脹(5.6%)、5%未満の副作用として熱感、炎症、硬結、出血、皮膚炎など
13. その他：甲状腺機能異常(38.3%)、味覚障害(26.8%)、体重減少(21.2%)、CRP 上昇(19.3%)、疲労(11.2%)、感染症(10.8%)、多汗(7.4%)、高血糖(5.9%)、5%未満の副作用として花粉症、高尿酸血症、高蛋白質血症、嗅覚異常、リンパ節炎、処置後局所反応、単純疱疹、外耳炎、中耳炎、血中コレステロール増加、月経異常、創傷治癒遅延、帯状疱疹、低アルブミン血症、冷汗など

表3 IFN(ないしPeg-IFN)/ribavirin併用療法での重大な副作用と対策

1. 間質性肺炎(5%未満), 肺線維症, 肺水腫(頻度不明): 咳, 呼吸困難などが現れた場合には, ただちに担当医に連絡させる。
2. 抑うつ(5%以上), 自殺企図(1%未満): 不眠, 不安, 焦燥感が現れた場合には, ただちに担当医に連絡させる。
3. 貧血〔赤血球減少250万/mm³未満(5%未満), ヘモグロビン減少8g/dl未満(5%未満), ヘモグロビン減少8以上9.5g/dl未満(5%以上), ヘモグロビン減少9.5以上11g/dl未満(5%以上)〕: 定期的に血液検査を施行する。
4. 無顆粒球症(頻度不明), 白血球減少2,000/mm³未満(5%以上), 顆粒球減少1,000/mm³未満(62.1%): 定期的に血液検査を施行する。
5. 血小板減少50,000/mm³未満(5%未満): 定期的に血液検査を施行する。
6. 再生不良性貧血(頻度不明), 汎血球減少(頻度不明)
7. 意識障害(5%未満), 痙攣, 見当識障害, せん妄, 錯乱, 幻覚, 妄想, 昏迷, 攻撃的行動, 統合失調症様症状, 痴呆様症状[とくに高齢者], 興奮(頻度不明), 失神, そう状態, 難聴(5%未満)
8. 自己免疫現象(頻度不明)によると思われる症状, 徴候の増悪または発症など〔甲状腺機能異常, 肝炎, 溶血性貧血, 潰瘍性大腸炎, 関節リウマチ, インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪または発症など〕
9. 糖尿病(5%未満)
10. 重篤な肝障害(頻度不明)
11. 急性腎不全などの重篤な腎障害(頻度不明)
12. ショック(頻度不明)
13. 心筋症, 心不全, 心筋梗塞, 狭心症(頻度不明)
14. 不整脈(5%未満): 心室性不整脈, 高度房室ブロック, 洞停止, 高度徐脈, 心房細動など
15. 消化管出血(下血・血便等)(5%未満), 消化性潰瘍(頻度不明), 小腸潰瘍, 虚血性大腸炎(5%未満)
16. 呼吸困難, 喀痰増加(5%以上)
17. 脳出血(頻度不明)
18. 脳梗塞(頻度不明)
19. 敗血症(頻度不明)
20. 網膜症(5%未満)
21. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明)
22. 横紋筋融解症(頻度不明)

れている。併用療法にみられる重篤な副作用とその対策を表3に示している。

これら副作用でとくに注目すべきは, 65歳以上でヘモグロビン(Hb)が13g/dl以下で治療開始した場合には, 80%の例でPeg-IFNないしribavirinの減量が必要であったと報告されている。Iwasakiら³⁾も併用療法は, 高齢とくに60歳以上ではその脱落率が高いと報告している。

いずれにせよ, 高齢で糖尿病, 高血圧など合併症があるような症例, 貧血などのあるような症例では, 治療に注意する必要がある。

文 献

- 1) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al: Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432
- 2) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492
- 3) Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, et al: Limitation of

- combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 54-63
- 4) Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al: Randomised, double-blind, placebo controlled trial of interferon alpha 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-87
 - 5) Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, et al: Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 26: 961-966
 - 6) McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, et al: The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 119: 1317-1323
 - 7) Tsubota A, Akuta N, Suzuki F, et al: Viral dynamics and pharmacokinetics in combined interferon alfa-2b and ribavirin therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high pretreatment viral load. *Intervirology* 2002; 45: 33-42
 - 8) Tsubota A, Hirose Y, Izumi N, et al: HCV-RNA pharmacokinetics of ribavirin in combined interferon-alpha 2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 360-367
 - 9) Khakoo S, Glue P, Grellier L, et al: Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 563-570
 - 10) Lertora JJ, Rege AB, Lacour JT, et al: Pharmacokinetics and long-term tolerance to ribavirin in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 442-449
 - 11) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672
 - 12) Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, 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
 - 13) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 2001; 358: 958-965
 - 14) Nomura H, Kashiwagi Y, Nakashima H, et al: Efficacy of prolonged treatment following combination with ribavirin and interferon for chronic hepatitis type C: A pilot study. *Hepatol Res* 2005; 31: 211-216
 - 15) Kumada T, Toyoda H, Honda T, et al: Treatment of chronic hepatitis C with interferon alone or combined with ribavirin in Japan. *Intervirology* 2006; 49: 112-118
 - 16) Iino S, Tomita E, Kumada H, et al: Impact of daily high-dose IFN alpha-2b plus ribavirin combination therapy on reduction of ALT levels in patients with chronic hepatitis C with genotype 1 and high HCV RNA levels. *Hepatol Res* 2005; 23: 88-94
 - 17) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: Amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007; 46: 403-410
 - 18) Nagaki M, Imose M, Naiki T, et al: Prospective study on early virologic response to treatment with interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1b. *Hepatol Res* 2005; 33: 285-291
 - 19) Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al: Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25: 283-291
 - 20) Jarvis SM, Thorn JA, Glue P: Ribavirin uptake by human erythrocytes and the involvement of nitrobenzylthioinosine-sensitive (es)-nucleoside transporters. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1587-1592
 - 21) Van Vlierberghe H, Delanghe JR, De Vos M, et al: Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol* 2001; 34: 911-916
 - 22) Takaki S, Tsubota K, Hosaka T, et al: Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alfa2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2004; 39: 668-673

コンセンサス

肝疾患

B型肝炎・C型肝炎の治療

監修

坪内 博仁

編集

岡上 武／小俣 政男

林 紀夫／熊田 博光

2007

日本メディカルセンター

コンセンサス肝疾患 2007
B型肝炎・C型肝炎の治療

2007年6月11日 第1版1刷発行

監修 坪内 博仁
編集 岡上 武, 小俣 政男, 林 紀夫, 熊田 博光
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 (代)
印刷所 壮光舎印刷株式会社

ISBN978-4-88875-197-1 ¥3400E

©2007 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

◎◎◎<®日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつど事前に®日本著作出版権管理システム(☎03-3817-5670 FAX 03-3815-8199)の承諾を得てください。

5. 肝発癌予防

虎の門病院肝臓科部長 池田健次

虎の門病院副院長 熊田博光

key words hepatocellular carcinoma, interferon, lamivudine, hepatitis C, hepatitis B, retinoid, vitamin K₂

動 向

肝細胞癌が慢性肝疾患を基礎病変として発生することは広く知られており、これら肝癌の高危険群を把握するとともに、発癌抑制に向けての治療の試みがわが国を中心になされてきた。現在、ウイルス性肝疾患を主体とする肝発癌抑制目的に積極的に行われている治療としては、(1)抗ウイルス療法、(2)脂溶性ビタミンとその誘導体であり、最近ではコーヒー飲用が話題になっている。

A. インターフェロンによるC型肝炎の発癌抑制

インターフェロンによりC型肝炎ウイルス関連肝癌発生を抑制できるという報告は1999年以来、堅調に出版されている。これまでは、発癌との関連を述べた論文は全てインターフェロン単独治療であったが、リバビリン併用治療による発癌抑制の論文が出だした。Azzaroliら¹⁾は、インターフェロン単独療法の治療歴のある101例の肝硬変についてprospectiveな観察を行った。すなわち、41例はインターフェロン単独治療のあと経過観察のみとし、他の60例は生検肝組織のAgNOR染色増殖indexにより2群に無作為化し、

インターフェロン+リバビリン群(30例)と無治療群(30例)に分けてその後の発癌率を検討した。肝癌発癌は、経過観察群41例中2例、IFN+リバビリン30例中0例、無治療群30例中9例に発癌したとし、インターフェロン+リバビリン併用群と無治療群の無作為化比較試験では、生存率にも有意差($P < 0.003$)がみられたとした。本研究では症例数の上で信頼性がやや劣るものの、肝細胞のAgNOR増殖indexがインターフェロンにより有意に低下($P < 0.001$)することも示しており、インターフェロン+リバビリン治療の作用機序を示唆するデータも示している。

Ikedaら²⁾は、HCVの駆除に至らないものの生化学的著効 biochemical response (BR) が得られると発癌率が低くなることを示す一方、インターフェロン治療を行った群全体でみても、無治療群に比して発癌率が有意に低下することを多変量解析で示した。これによると、ウイルス排除群 sustained virological response (SVR) での発癌ハザードは0.10 (95%信頼限界0.03~0.30, $P < 0.001$)、BR群での発癌ハザードは0.12 (95%信頼限界0.04~0.35, $P < 0.001$)に低下した。また有意水準には達しないもののNRでも発癌ハザードが0.57 (95%信頼限界0.13~2.56, $P =$

0.46) に低下し、インターフェロン治療を行った集団全体としてでも発癌率が低下する (ハザード比0.42, 95%信頼限界0.29~0.61, $P < 0.001$) ことが初めて示された。同様に, Saitoら³⁾ はインターフェロンでウイルス排除ができなかった症例をretrospectiveに研究し、インターフェロンを長期に使用した既往のある症例で発癌抑制できていたことを示した。また, Akutaら⁴⁾ もインターフェロン単独治療を行った症例のうち、繰り返しインターフェロン治療を試みた症例で発癌率が低下し、生存率も高まることを示し、インターフェロン治療の発癌予防に寄与する位置づけがさらに明らかとなった。

肝癌発癌後のインターフェロン治療についても報告がされている。Nishiguchiら⁵⁾ は、従来から行っていたC型肝炎関連肝細胞癌の根治切除後にインターフェロンを無作為化して投与する研究の104週までの長期経過観察を報告している。全体で30例のうちインターフェロン治療の行われた15例では、最終的にSVR2例, BR6例, PR (partial response: RNA消失せず, ALT改善) 5例, NR (no response: RNA消失せず, ALT改善せず) 2例が得られているが、インターフェロン投与群全体では再発抑制傾向は続いており ($P = 0.065$), 生存率延長にも寄与している ($P = 0.041$) としている。インターフェロン治療群で発癌率が無治療群と接近しているのは、治験終了に伴いインターフェロン投与が終了したためであると考えられる。Sakaguchiら⁶⁾ は、ラジオ波凝固療法で根治治療した肝癌症例について長期低用量間歇インターフェロン治療を行ったretrospectiveな研究を報告している。インターフェロン $\alpha 2b$ を間歇投与した24例では、非投与の33例に比し、再発率は低下した ($P = 0.01$) が、生存率に関しては差がないとしている。いずれの論文も、肝癌発癌後もインターフェロンを投与すれば再発抑制に寄与できることを示している。

B. 抗ウイルス薬によるB型肝炎発癌の抑制

Sunら⁷⁾ は、根治的治療を行ったB型肝炎ウイルス関連肝細胞癌に対して、インターフェロン治療を行い、インターフェロンが再発抑制に寄与することを初めて示した。上海の彼らは、236例の肝切除施行B型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌をIFN α 治療群 (500万単位・週3回, 18カ月) と無治療群に無作為割付けして、再発率・生存率を検討した。治療は再発イベント発生で打ち切りとし、再発肝癌に対するその後の治療方針は無治療群と同様とした。解析はintention-to-treat (ITT)により行われている。無作為化は良好に行われており、治療前の背景については差がなかったが、生存期間の中央値は、インターフェロン群63.8カ月、無治療群38.8カ月であり、治療群の生存期間は有意に長かった ($P = 0.0003$)。また無再発生存期間の中央値は、それぞれ31.2カ月・17.7カ月で、治療群の方が長い傾向にあった ($P = 0.142$)。彼らは、インターフェロン治療群では、再発を先延ばしすることにより生存率が向上するのであろうと結論している。

Ikedaら⁸⁾ は、発癌抑制の目的でインターフェロンをB型肝炎硬変に対して使用した。彼らは既報で、持続するHBV DNA高値がB型肝炎硬変からの強力な発癌リスクとなることを示しているが、この論文ではretrospective cohort studyで、B型肝炎硬変に対してインターフェロン治療を行う際の早期治療効果予測と将来の発癌リスクについても言及している。

Liawら⁹⁾ が、651例の線維化進行B型肝炎慢性肝疾患例に対して無作為化比較試験でラミブジンを使用した成績は、N Engl J Med誌に報告され、すでによく知られている。この論文では、症例を436例のラミブジン治療、215例の無治療群の2:1割付けとし、病変進行 (非代償期移行, 肝細胞

癌発生、特発性細菌性腹膜炎発生、食道胃静脈瘤出血、肝疾患関連死亡)までの期間を比較している。登録された患者の98%はアジア人、85%が男性という内訳であった。設定したこのエンドポイントに達した人数はラミブジン群で7.8%、無治療群で17.7%であり(ハザード比0.45, $P=0.001$)。治験成績に大差がついたので、中間解析の結果をふまえ32.4カ月で治験終了となっている。エンドポイントの内訳のうち、肝発癌率はラミブジン群3.9%、無治療群7.4%で、治療群で発癌抑制がみられた(ハザード比0.49, $P=0.047$)。

わが国からも犬山研究会参加施設からの多数例の解析¹⁰⁾で、retrospective cohort studyではあるものの、ラミブジンによる肝発癌抑制のデータが示された。症例は30施設から2795例集積され、ラミブジン投与657例、非投与2138例が比較された。年齢・性別・肝線維化など7項目を合致させた各群377例のcohort的研究で肝発癌数をみると、ラミブジン群では4例(1.1%)発癌し、年率発癌率は0.4%であったのに対し、非ラミブジン群では50例(13.3%)に発癌がみられ、その年率発癌率は2.5%であった。「背景を合致させた」この2群の発癌率曲線を比較しても、有意にラミブジン群での発癌率が低かった(log-rank test, $P<0.001$)。著者らは、retrospectiveな研究方法であること、観察期間が短いこと、ウイルス学的な詳細の検討がなされていないことなどの限界は有するものの、経口抗ウイルス薬の発癌抑制効果を明らかにしたとしている。

Jangら¹¹⁾は、肝動脈化学療法を行っているB型肝炎ウイルス関連肝臓癌に対してラミブジン投与の無作為化比較試験を行った。彼らが本来行った治験の目的は、化学療法中に起こるB型肝炎ウイルスの再増殖を事前に抑え込むことで有害事象を予防することにあつた。73例の連続肝臓癌症例に対する肝臓癌治療としてエビルピシジン50mg/m²+

シスプラチン60mg/m²+リビオドール動注を毎月行い、これら症例をラミブジン群(100mg内服)と無治療群に無作為割付けした。観察期間内に無治療群では11例(29.7%)がB型肝炎ウイルスの再増殖をきたしたのに対し、ラミブジン群では1例(2.8%)のみであり、予防的ラミブジンにより肝炎ウイルス再増殖は有意に抑制できた($P=0.002$)。さらに無治療群では、肝炎全般($P=0.021$)、高度の肝炎($P=0.035$)ともにラミブジン群より高率であった。多変量解析では、chemolipidolization治療を行ったB型肝炎関連肝臓癌においては、HBV DNAが10⁴コピー/ml以上であることが唯一のウイルス再増殖に寄与する要因であった。本研究では、ラミブジン投与により肝炎抑制・生存率延長に役立つとしているが、肝臓癌無再発生存率、全体生存率に関しては言及されていない。長期経過観察が可能であれば(肝臓癌の短期再発例が多くなければ)、発癌に直結するHBV DNAの要因を抑制しているので、再発を含めた予後についても結果に期待が持たれる。

C. ビタミンによるC型肝炎発癌抑制

Takaiら¹²⁾は、1996年から1999年まで同研究グループが発表していた肝臓癌症例に対する非環式レチノイドの無作為化比較試験(48週間投与)の研究期間を延長した報告をしている。レチノイド投与終了後151週、合計199週までの観察期間で肝臓根治治療後の再発率低下に加え、AFP-L3分画低下・PIVKA II低下をもたらしており、その有用性を再度強調している。有効例でもALT低下効果がみられないことより、レチノイドの癌予防効果は壊死炎症反応を抑える作用ではなく、immunopreventive agentとして働くことを推定し、肝臓癌の悪性クローン除去することで7年たっても効果がみられるのだらうとした。Yuanら¹³⁾らは中国のpopulation-basedの研究で、