

<短 報>

C型慢性肝炎に対する interferon 治療の副作用の比較
—従来型 interferon と peginterferon

矢倉 道泰* 田中 晃久 井利 雅信 上司 裕史

結言：C型慢性肝炎に対する interferon (IFN) 治療の著効率は peginterferon (PEG-IFN) の登場により 1b, 高ウイルス量でも 50% を超える程になったが依然としてその副作用は少なくない。過去に従来型 IFN 治療を受け無効であった患者に再治療を勧めても前回の副作用の印象が強かったり、初回治療例でも過去の IFN 治療経験者から副作用の話聞いて治療に消極的になる人もいる。今回、PEG-IFN 治療を勧めるにあたり、従来型 IFN の副作用と比較してどうかを説明するため患者の主観的な自覚症状から検討した。

対象と方法：1992-2004年に IFN- α -2a, 2b (n=16) または IFN α -2b+Ribavirin (RIB) (n=20) (以上従来型 IFN) の治療を受け NR であった 36例 (男/女 13/23, 従来型 IFN 投与時の平均年齢 59.7 \pm 12.2歳) に PEG-IFN α 2a (19例) または 2b+RIB (17例) (以上 PEG-IFN, 平均年齢 64.8 \pm 11歳) を投与し PEG-IFN 終了後、①従来型 IFN 単独、②従来型 IFN+RIB、③ PEG-IFN 単独、④ PEG-IFN+RIB の4群に分けて副作用調査をアンケート形式で、また投与後 20週までの Hb, 血小板数, 好中球数の変化を比較した。

結果：(1) 自覚症状の比較 (一人で複数の回答あり) (Table 1)：①従来型 IFN 単独と②従来型 IFN+RIB および③ PEG-IFN 単独と④ PEG-IFN+RIB を比較することにより RIB による副作用が明らかとなる。その結果、それぞれ後者が前者に比較して多い順に体重減少, 食欲低下, 脱毛, だるさ, 気力低下, 集中力低下, 頭痛, 口内炎, 味覚異常, 皮膚のかゆみ, 皮膚乾燥, 口渇, 歯肉炎, 発疹, 注射部位の発赤, 神経過敏などであったが両群間で有意差はみられなかった。また①従来型 IFN 単独と③ PEG-IFN 単独, ②従来型 IFN+RIB

と④ PEG-IFN+RIB を比較することにより IFN と PEG-IFN の副作用の差が明らかとなる。その結果、それぞれ後者が前者に比較して多い順に皮膚のかゆみ, 口内炎, くしゃみ, 鼻づまり, から咳き, 注射部位の発赤, 便秘などであった。逆に体重減少, 気力低下, 味覚異常, 口渇などでは前者のほうが多かったがいずれも両者間で有意差はみられなかった。(2) 発熱では①従来型 IFN 単独：37℃ 台 3例, 38℃ 台 5例, 39℃ 台 2例, ②従来型 IFN+RIB：38℃ 台 6例, 39℃ 台 4, 40℃ 台 1例, ③ PEG-IFN 単独：37℃ 台 6例, 38℃ 台 2例, 39℃ 台 1例, ④ PEG-IFN+RIB：37℃ 台 4例, 38℃ 台 2例, 39℃ 台 4例, 40℃ 台 1例で RIB 併用例では高熱傾向にあった。(3) 中止例は従来型 IFN では男 1例 (中止理由：発熱, 頭痛, 関節痛) 女 1例 (食欲低下, 脱毛, だるさ), PEG-IFN では女のみ 4例 (発疹と注射部位の発赤が 1例, 貧血 1例, 一過性脳虚血発作 1例, AST 266 IU/L, ALT 252 IU/L 1例) で女性の方が多かった。(4) Hb, 血小板数, 好中球数の変化 (Fig. 1)：Hb 値の変化では従来型 IFN 単独と従来型 IFN+RIB の比較で 2, 4, 8, 12 週目で後者のほうが、また PEG-IFN 単独と PEG-IFN+RIB の間では 4, 8, 16 週目で後者のほうが有意に低下した。好中球数の変化では PEG-IFN 単独と PEG-IFN+RIB の比較で 4, 8, 16 週目で後者のほうが、従来型 IFN 単独と PEG-IFN 単独の比較で 12 週目で前者の方が、従来型 IFN+RIB と PEG-IFN 単独の比較では 2 週目で前者の方が有意に低下した。血小板数の変化では従来型 IFN+RIB と PEG-IFN+RIB の間で 2 週目で前者の方が有意に低下した。

考察：IFN の副作用についてはこれまで多くの報告があり代謝, 内分泌, 自己免疫, 呼吸器, 循環器, 精神, 神経, 眼科系など多岐にわたっている¹⁾²⁾。それらは殆どが医師の立場からみたものであるが、星野らは患者自身の立場からアンケート形式で調査し、頭痛, 筋肉痛, 関節痛, 全身倦怠感, 食欲低下, 嘔気, 嘔吐は従来の報告より 2~3 倍, 脱毛は 4.6 倍高かった³⁾。患

独立行政法人国立病院機構東京病院消化器科

*Corresponding author: Kanshoukaki1949@aol.com

<受付日 2007年12月12日> <採択日 2008年4月7日>

Table 1

	①	②	③	④
n	16	20	19	17
食欲低下	8 (50%)	14 (70%)	7 (36.8%)	11 (64.7%)
脱毛	9 (56.3%)	12 (60%)	9 (47.4%)	13 (76.5%)
体重減少	7 (43.8%)	16 (80%)	7 (36.8%)	11 (64.7%)
だるさ	7 (43.8%)	11 (55%)	6 (31.6%)	11 (64.7%)
不眠	6 (37.5%)	8 (40%)	6 (31.6%)	5 (29.4%)
筋肉痛	6 (37.5%)	5 (25%)	5 (26.3%)	5 (29.4%)
関節痛	5 (31.3%)	8 (40%)	3 (15.8%)	8 (47.1%)
不安感	4 (25%)	4 (20%)	3 (15.8%)	4 (6.7%)
集中力低下	4 (25%)	9 (45%)	4 (21.1%)	9 (52.9%)
気力低下	4 (25%)	10 (50%)	3 (15.8%)	6 (35.3%)
寒気	3 (18.8%)	6 (30%)	1 (5.3%)	3 (17.6%)
頭痛	3 (18.8%)	8 (40%)	1 (5.3%)	6 (35.3%)
味覚異常	3 (18.8%)	8 (40%)	3 (16.7%)	4 (23.5%)
めまい	3 (18.8%)	3 (15%)	4 (21.1%)	5 (29.4%)
抑うつ	3 (18.8%)	4 (20%)	3 (15.8%)	2 (13.3%)
注射部位の痛み	3 (18.8%)	1 (0.5%)	2 (10.5%)	2 (13.3%)
注射部位の発赤	2 (12.5%)	5 (50%)	2 (10.5%)	8 (47.1%)
便秘	2 (12.5%)	1 (0.5%)	2 (10.5%)	5 (29.4%)
腹痛	2 (12.5%)	0	0	1 (5.9%)
耳鳴り	2 (12.5%)	4 (20%)	2 (20.5%)	3 (17.6%)
動悸	2 (12.5%)	3 (15%)	4 (21.1%)	5 (29.4%)
頻尿	2 (12.5%)	3 (15%)	4 (21.1%)	4 (23.5%)
口渇	2 (12.5%)	7 (35%)	5 (26.3%)	3 (17.6%)
下痢	2 (12.5%)	3 (15%)	2 (20.5%)	4 (23.5%)
神経過敏	2 (12.5%)	5 (25%)	3 (15.8%)	4 (23.5%)
口内炎	1 (6.3%)	8 (40%)	8 (42.1%)	6 (35.3%)
歯肉出血	1 (6.3%)	3 (15%)	3 (15.8%)	4 (23.5%)
皮膚乾燥	1 (6.3%)	5 (25%)	3 (15.8%)	8 (47.1%)
歯肉炎	1 (6.3%)	6 (30%)	2 (10.5%)	5 (29.4%)
発疹	1 (6.3%)	6 (30%)	4 (21.1%)	8 (47.1%)
皮膚のかゆみ	1 (6.3%)	7 (35%)	8 (42.1%)	12 (70.6%)
から咳	1 (6.3%)	4 (20%)	5 (26.3%)	5 (29.4%)
日光過敏	1 (6.3%)	3 (15%)	1 (5.3%)	2 (13.3%)
くしゃみ	0	3 (15%)	6 (31.6%)	2 (13.3%)
物忘れ	0	2 (10%)	3 (15.8%)	1 (5.9%)
鼻づまり	0	2 (10%)	4 (21.1%)	3 (17.6%)

①従来型 IFN 単独, ②従来型 IFN + Ribavirin, ③PEG-IFN 単独, ④PEG-IFN + Ribavirin

者は医者が想像する以上に様々な自覚症状を感じていることが分かる。これまで従来型 IFN と PEG-IFN の副作用を同一患者で比較した報告はない。今回の結果、感冒様症状は前者のほうが強かったが皮膚のかゆみ、口内炎、くしゃみなどのアレルギー症状は後者の方が目立った。これは恐らく PEG-IFN の構成成分である poly-

ethylene glycol によるアレルギー反応が関与していると推測される。それ以外の副作用は前者に比して少なく、全体的には後者のほうが週一回の通院ですみ体力的、精神的にも楽であるという感想が多く満足度も高かった。Hb や好中球数では RIB 併用群で投与前に比して有意に低下した。

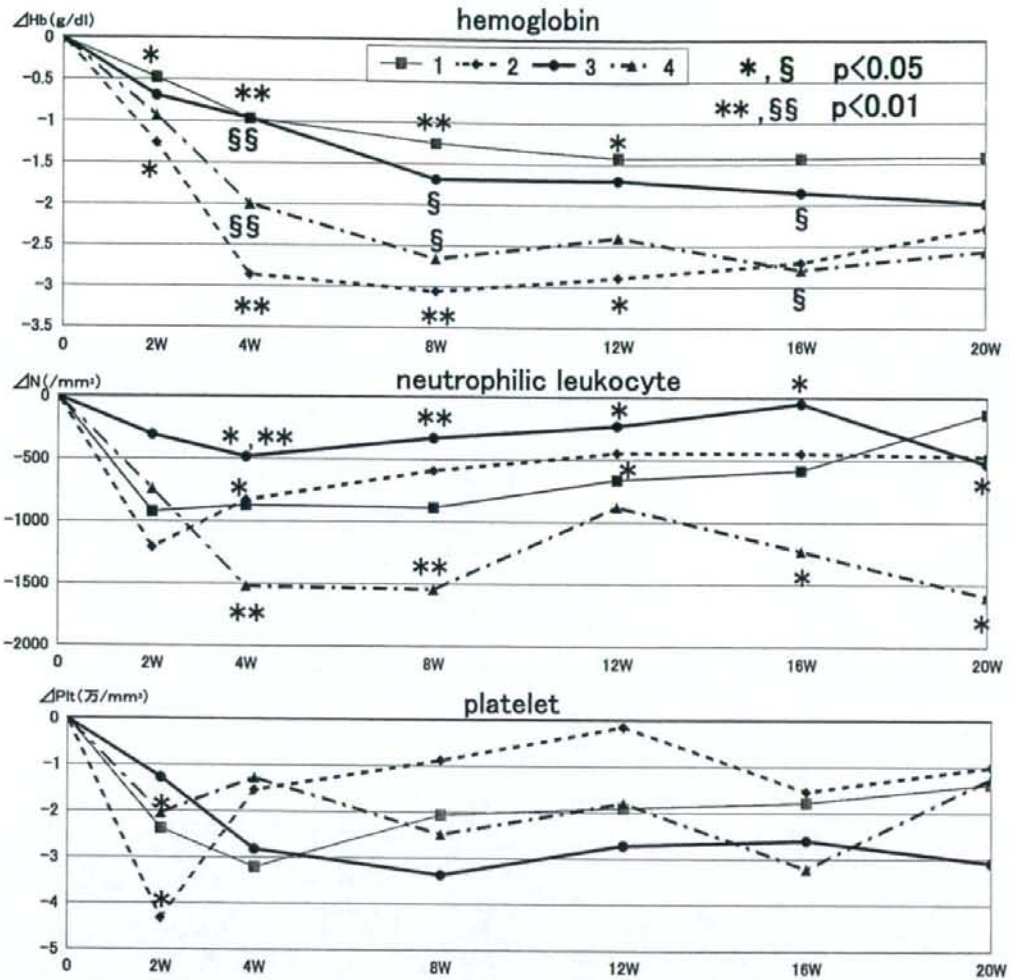


Fig. 1 Comparison of the changes of hemoglobin, neutrophilic leukocyte and platelet counts after interferon therapy among standard IFN group (1), standard IFN + RIB group (2), PEG-IFN group (3) and PEG-IFN + RIB group (4)

索引用語: C型慢性肝炎, peginterferon, 副作用

文献: 1) 飯野四郎, 肝胆膵 1990; 21: 899-904
 2) 福井 博, 吉川正英, 辻井 正, 他. IFNの副作用とその対策. 臨床消化器内科 1994; 9: 687-693
 3) 星野潮順, 周防武昭, 川崎寛中, 肝臓 1995; 36: 4-8

英文要旨

Comparison of the adverse events to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: standard interferon versus pegylated interferon

Michiyasu Yagura*, Akihisa Tanaka,
Masanobu Iri, Hiroshi Kamitsukasa

We compared the adverse events among the same patients with chronic hepatitis C who were treated with standard interferon (IFN) with no response and again treated with pegylated interferon (PEG-IFN) combined with or without ribavirin (RIB), based on a questionnaire and blood count analysis. Patients were divided into four groups; standard IFN group, standard IFN + RIB group, PEG-IFN group, and PEG-IFN + RIB group. As a result, allergic reactions, such as itching, stomatitis, sneezing were much less seen in the stan-

dard IFN group, compared to PEG-IFN group. On the other hand, flu-like symptoms were more seen in the former than the latter. Hemoglobin and neutrophilic leukocyte counts significantly decreased until 16 weeks after starting the therapy in the groups with RIB than the groups without it. Platelet level significantly decreased at 2 weeks in the standard IFN + RIB group compared with PEG-IFN + RIB. As a whole, patients were satisfied with PEG-IFN therapy in view of visiting a doctor only once a week and its physical and mental easiness.

Key words: chronic hepatitis C, peginterferon, adverse reaction

Kanzo 2008; 49: 275—278

Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital

*Corresponding author: Kanshoukaki1949@aol.com

<速報>

Peginterferon α -2b・Ribavirin 併用療法における 0-2/0-4 ratio を用いた超早期治療効果予測

井上 裕子¹⁾ 伊与田賢也²⁾ 葛下 典由²⁾ 三田 英治²⁾ 加藤 道夫^{2)*}

緒言：1型高ウイルス量のC型慢性肝炎症例に対して Peginterferon α -2b・Ribavirin 併用療法(PEG/R)を行った場合、治療開始後12週目までにウイルス量が 2-log_{10} 未満しか減らない症例、もしくは24週目までにHCV RNAが陰性化しない症例では、SVRを得られる見込みがないことが知られている^{1)~3)}。しかしより早期に治療効果を予測し、治療不応例を絞り込むことが可能であれば、医学的ならびに医療経済的なメリットが大きくなる。今回我々は1型高ウイルス量のC型慢性肝炎症例に対してPEG/Rを標準投与方法にて行い、投与開始直前のウイルス量に対する2週目ならびに4週目のウイルス量の減少率、即ち超早期HCV RNA変動比を用い

て、その治療効果を予測することを試みた。

対象と方法：2004年12月から2006年6月までにPEG/Rを開始した1型高ウイルス量のC型慢性肝炎94例(男：女=55：39、年齢 55.5 ± 10.2 歳、初回治療57例、再治療37例)を対象とした。治療前のウイルス量は 2290 ± 1420 KIU/mL、血小板数は $16.3 \pm 5.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、ALT値は 74 ± 45 IU/Lであった。治療前のウイルス量に対する2週目ならびに4週目のウイルス量の減少率をそれぞれ0-2 ratio ならびに0-4 ratio と定義し、これらが 2-log_{10} を超えるものをgroup A、 1-log_{10} から 2-log_{10} までのものをgroup B、 $1/2$ から 1-log_{10} までのものを

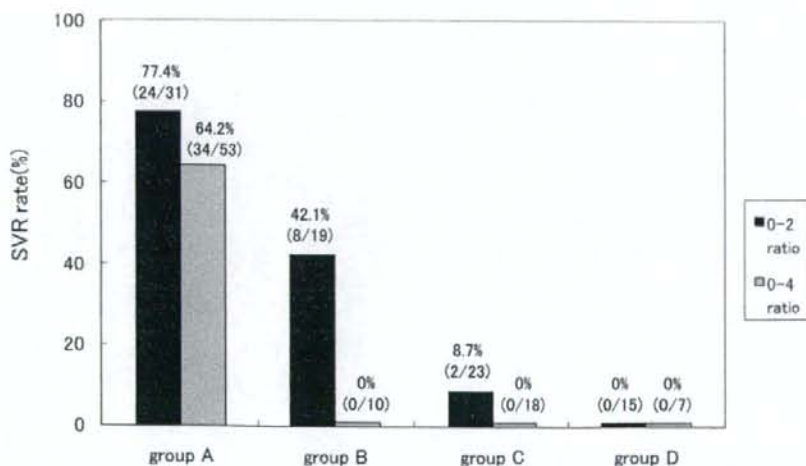


Fig. 1 The rates of SVR according to 0-2/0-4 ratios' groups.

1) 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

2) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科

*Corresponding author: katom@onh.go.jp

<受付日2008年2月26日><採択日2008年8月12日>

group C, 1/2 に満たないものを group D と設定し、各群における SVR 率を検討した。なお SVR は治療終了 24 週後の HCV RNA 陰性例とした。

結果：0-2 ratio では、group A 35 例、group B 21 例、group C 23 例、group D 15 例に分類することができ、SVR 率はそれぞれ 77.4%、42.1%、8.7%、0% であった。0-4 ratio では、group A 59 例、group B 10 例、group C 18 例、group D 7 例であり、SVR 率はそれぞれ 64.2%、0%、0%、0% であった (Fig 1)。いずれも group B で治療前の血小板数が少なかったが、年齢、ウイルス量、肝組織の線維化と言った背景因子には各グループ間で有意差を認めなかった。投与開始 2 週目までにウイルス量が治療前値の半分以下にならなかった場合、もしくは 4 週目までにウイルス量が治療前値の 2-log_{10} 以下にならなかった場合には、全例において最終的なウイルス陰性化を得ることができなかった。

考察：今回の結果より、治療開始後 4 週目までの超早期ウイルス変動比は治療不応例の予測を可能にすると考えられた。特に高齢者や線維化進展症例などのハイリスクグループなど、治療継続の可否をより早期に決める必要がある場合に意義のあるものと考えられた。

索引用語：

C 型慢性肝炎、
ペグインターフェロン・リバビリン併用療法、
治療効果予測

文献：1) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. *N Eng J Med* 2002; 347: 975—982 2) Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. *Hepatology* 2003; 38: 645—652 3) Anonymous. *Hepatology* 2002; 36: S3—S20

英文要旨

0-2/0-4 ratios are predictor of virological non-response to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin therapy for patients with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load

Yuko Inoue¹⁾, Kenya Iyoda²⁾,
Noriyoshi Kuzushita²⁾,
Eiji Mita²⁾, Michio Kato^{2)*}

To optimize early identification of patients with chronic hepatitis C who will fail to achieve sustained viral response (SVR) with pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin treatment, we investigated the dynamics of hepatitis C virus (HCV) RNA levels during initial 4 weeks of the treatment. We defined '0-2 ratio' as HCV RNA quantitative decrease at week 2 in comparison with the amount of HCV RNA just before the treatment, and '0-4 ratio' as that at week 4. We found that patients who showed 0-2 ratio of less than 1/2 or with 0-4 ratio of less than 2-log_{10} could not achieve SVR at week 24 after the treatment. We concluded that 0-2/0-4 ratios were novel predictors for non-SVR patients.

Key words: chronic hepatitis C,

pegylated interferon alpha-2b plus
ribavirin combination therapy,
prediction of treatment response

Kanzo 2008; 49: 452—453

- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
- 2) Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital, Osaka, Japan

*Corresponding author: katom@onh.go.jp

ウイルス性肝炎のプライマリケア

Key Words

C型肝炎

高齢者の治療

高齢者
ペグインターフェロン
リバビリン
HCV genotype

.....
* 大阪医療センター消化器科

三 由 英 治 * 加 藤 道 夫 *

はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus:HCV) が発見されてまもなくインターフェロン (interferon:IFN) 治療が導入され、C型肝炎に対する IFN 治療の歴史が始まった (表1)。最初に認可されたのは IFN 単独 24 週治療で、いわゆる難治例とよばれた genotype 1 型で高ウイルス量 (アンプリコア定量法で 100KIU/mL, プローブ法で 1Meq/mL, HCV コア抗原で 300fmol/L 以上) 症例の著効 (sustained virological response:SVR) 率は 5% 未満であった。そのため重篤な副作用を考慮すると、あえて高齢者に対してハイリスク・ローリターンの治療が選択されることはまれであった。ようやく 2004 年 12 月にペグインターフェロン (Peg-IFN), リバビリン (ribavirin:RBV) 併用療法が認可され、世界の標準治療法が日本でも行えるようになった。その結果 SVR 率が向上し、高齢者に対する治療の適応も拡大してきたといえる。本稿では高齢者の C型肝炎の特徴と 'Peg-IFN/IFN 治療' の現状について解説する (以降, 'Peg-IFN/IFN 治療' は RBV 併用・非併用の Peg-

IFN 治療および IFN 治療全体をさすこととする)。

C型肝炎患者の高齢化

高齢者の定義を 60 歳以上にするか、65 歳以上にするかは異論のあるところである。しかし、C型肝炎患者の高齢化が進んでいることはまぎれもない事実である。難治例に対する 'Peg-IFN/IFN 治療' の SVR 率をふりかえると、IFN 単独治療しか保険適用のない時代はたとえ投与期間を 24 週から 48 週以上の長期に延長しても大幅な SVR 率の向上は得られなかった (図 1)。SVR 率向上のブレークスルーは RBV との併用が可能になったことにある。すなわち全体の SVR 率は IFN 単独治療時代の 10 ~ 15% から、RBV 併用で 35 ~ 40% へ向上した。しかし IFN 単独治療が最初に認可されてから、この RBV 併用の保険適用まで 9 年の歳月が流れ (表 1)、その間に難治例は高齢化してしまったといえる。

高齢者の C型肝炎の特徴

高齢者の C型肝炎の特徴を文献的に検索する。Poynard らは、輸血や麻薬常習などで

表1 C型肝炎に対する‘Peg-IFN/IFN治療’の変遷

1992年	IFN単独治療(24週の制限あり)
2001年12月	IFN・RBV併用療法24週投与 (対象は高ウイルス量症例 もしくはIFN単独治療無効例) コンセンサスIFNの認可
2002年2月	IFN単独治療の長期投与が可能に
2003年12月	Peg-IFN α 2a単独治療の承認 (48週の制限あり)
2004年12月	Peg-IFN α 2b・RBV併用48週 (対象はgenotype 1型かつ 高ウイルス量症例)
2005年4月	IFN単独治療の自己注射が可能に
2005年12月	Peg-IFN α 2b・RBV併用24週が genotype 2型の高ウイルス量症例で 可能に
2007年3月	Peg-IFN α 2a・RBV併用療法もge- notype 1型・高ウイルス量症例に認可

※ Peg-IFN・RBV併用療法の対象は初回投与例のものである。

HCVに感染した時期が特定できる患者が「初感染から肝硬変になるまでの期間」を感染年齢別に検討している¹⁾。それによると、30歳までにHCV感染しても多くの症例が肝硬変になるまでに30年以上の期間を要するのに対し、年齢が高くなるにつれ肝硬変までにかかる時間は短縮される。50歳を超えると多くが15年くらいで肝硬変に進行してしまう。またWaliらは肝移植の症例を検討し、donorの肝臓が移植されてから肝硬変に至るまでの期間を調べている²⁾。40歳より若年の肝臓を移植した場合、移植肝が肝硬変になるまでの期間が10年であったのに対し、50歳以上の肝臓では移植してから平均2.7年で肝硬変に進行していた。つまり、高齢者のC型肝炎は肝線維化の進行が早いことを意味している。

また、わが国からはHCV感染年齢と肝発癌の時期に関する報告がある³⁾。すなわち輸血によってHCVに感染した集団がいつ肝細胞癌を発症したか検討している。それによると、感染期間の長さは肝発癌の時期を規定せず、20歳代で感染しても、40歳代で感染し

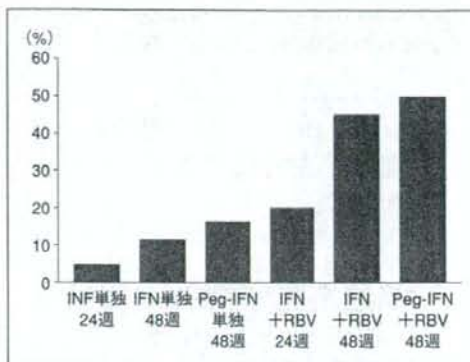


図1 genotype 1b・高ウイルス量例に対する‘Peg-IFN/IFN治療’の著効率

ても、肝発癌の好発年齢は60歳代であるというものである。

以上のことから、高齢者では罹病期間が短いからといって、肝硬変への進展や肝発癌のリスクが必ずしも低いとはいえない。IFN単独治療が認可された頃はSVR率が低いこともあり、高齢者で肝線維化が進展していない例ではIFN治療は敬遠され、グリチルリチン製剤やウルソデオキシコール酸で加療するケースが多かった。しかし上記の報告が、高齢者も条件さえ整えば非高齢者と同じように、積極的に‘Peg-IFN/IFN治療’をしようという流れを作る根拠となっている。

‘Peg-IFN/IFN治療’の目標設定

では、具体的に高齢者の‘Peg-IFN/IFN治療’は何を目指して行うべきだろうか？ もともと‘Peg-IFN/IFN治療’には様々な背景因子(HCV側の因子、宿主すなわち患者側の因子)が治療効果を規定している。しかし非高齢者の大半が‘Peg-IFN/IFN治療’の目標をHCV排除においているのに対し、高齢者に対する‘Peg-IFN/IFN治療’はgenotypeや合併症の有無によっては、治療前から肝炎の鎮静化や肝発癌抑制におかれていることも少なくない。また治療前はHCV排除を目指していても、治療の困難さが予想される場合、

目標設定は必然的に修正されている。それでは genotype 別に分けた高齢者の 'Peg-IFN/IFN 治療' の現状を解説する。

genotype 1b 型・高ウイルス量の高齢者に対する 'Peg-IFN/IFN 治療'

まず genotype 1b 型で高ウイルス量症例に対する治療を考える。60～65歳で高血圧や糖尿病などの合併症がなければ、ガイドライン⁴⁾(他項参照)通りに 'Peg-IFN/IFN 治療' を行って HCV 排除を目指す。初回治療であれば Peg-IFN α 2b・RBV、もしくは Peg-IFN α 2a・RBV 併用療法を 48 週間行う。ガイドラインの補足事項で、高齢者においては減量開始あるいは早期に減量して治療期間の完遂を目指すことを勧めている。治療開始 12 週目までに HCV-RNA が陰性化した症例では高齢者といえど SVR を得られる確率は 70% 近くで、HCV 排除は十分に期待できる。しかし、12 週目までに HCV-RNA が陰性化しないものの 24 週目までに陰性化する late responder に関しては SVR 率が低い。ガイドラインの補足事項では 72 週まで治療期間の延長を提案している。欧米からの報告で⁵⁻⁷⁾、これら late responder に対し 72 週に治療期間を延長することによって SVR 率の向上が示されているからであるが、欧米の症例には高齢者が少ないこと、48 週を超えた治療期間の延長による安全性はわが国では(臨床試験が 48 週で行われたため)保証されていないことより、注意を要する。

65 歳を超える症例もしくは合併症を有する症例に対する治療はより慎重に行うべきである。IFN・RBV 併用療法での報告^{8,9)}であるが、血球系の副作用の発現が非高齢者に比べ多く、そのため薬剤の減量や休薬も頻度が高くなっている。Peg-IFN・RBV 併用療法では RBV の副作用である溶血性貧血が急激に進

み、治療が中止に追い込まれるケースがある。中止例の SVR 率は極めて低く、RBV の早期減量によって中止例の防止を試みる工夫がなされている。Hiramatsu らは併用療法開始 2 週目に Hb 濃度が 2 g/dL 以上低下した場合、RBV を 200 mg/日減量することによって溶血性貧血の重症化を回避できることを報告し、"2 by 2" 法則とよんでいる¹⁰⁾。

次に genotype 1b 型・高ウイルス量の再投与症例を考える。IFN 単独治療もしくは Peg-IFN 単独治療で再燃した症例は、初回治療例と同じく Peg-IFN・RBV 併用療法で HCV 排除を目指すことを考えたい。IFN 単独治療もしくは Peg-IFN 単独治療で無効であった場合は、無効の背景(血小板数が少ないため adherence が悪かった等)、状況(adherence は 100%であったが、いわゆる Null response であった等)、さらには患者のモチベーション・理解力を考慮して適応は慎重に決めるべきである。

'Peg-IFN/IFN 治療' の目標を HCV 排除にこだわらず肝発癌抑制に重きをおいた取り組みも報告されている。IFN 自己注射が保険認可されているが、IFN 300 万単位を単独で週 2～3 回投与して、肝発癌抑制や AFP 値の低下を認めたと報告されている^{11,12)}。今後ますます C 型肝炎患者の高齢化をむかえるにあたり、このような取り組みの有効性が全国規模で検証されることを願う。

genotype 1b 型・低ウイルス量の高齢者に対する 'Peg-IFN/IFN 治療'

このグループはガイドラインで、初回治療なら Peg-IFN α 2a 単独 24～48 週治療、もしくは IFN 単独 24 週治療が推奨され、保険適用もある。SVR 率が 50%以上と「RBV 併用療法と治療率に遜色がない」(ガイドラインの言葉をそのまま引用)ことから、60～65

歳で合併症がないなら HCV 排除を目指した治療を考えたい。しかし、65 歳を超える症例や合併症併存例では、IFN 少量長期治療も選択肢にいれるべきである。再投与に関しては、ガイドラインで示されている通り、初回 SVR が得られなかった要因を検討して治療方針を検討すべきである。

genotype 2 型・高齢者の 'Peg-IFN/IFN 治療'

このグループは 'Peg-IFN/IFN 治療' で 80%以上の SVR 率が期待できるため、genotype 1b 型に比べると積極的に治療を勧めているのが現状であろう。ガイドラインで推奨されているのは、2 型で高ウイルス量なら Peg-IFN α 2b・RBV 併用 24 週治療で、2 型で低ウイルス量なら Peg-IFN α 2a 単独 24～48 週治療、もしくは IFN 単独 8～24 週治療である。ただし、2 型・高ウイルス量症例であっても RBV を併用しない Peg-IFN α 2a 単独/IFN 単独治療で 50%以上の SVR 率は期待でき、治療法の選択にはその点を考慮する必要がある。再投与に関しては、ガイドラインで示されている通り、初回 SVR が得られなかった要因を検討して治療方針を検討すべきである。

おわりに

高齢者の C 型肝炎に対する 'Peg-IFN/IFN 治療' は副作用の発現率が非高齢者に比べ高い。血球系の検査の頻度を増やしたり、治療目標を HCV 排除から肝発癌抑制に変え投与量をやや少なめにしたり、などの工夫が必要であろう。

文 献

1) Poynard T, et al.: Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 34:730-739, 2001

2) Wali M, et al.: Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 51:248-252, 2002

3) Hamada H, et al.: Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 95:331-339, 2002

4) 平成 18 年度厚生労働科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究 -総括・分担研究報告書-

5) Berg T, et al.: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon- α 2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130:1086-1097, 2006

6) Sánchez-Tapias JM, et al.: Peginterferon- α 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131:451-460, 2006

7) Pearlman BL, et al.: Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 46:1688-1694, 2007

8) Hiramatsu N, et al.: Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatology Res* 35:185-189, 2006

9) Honda T, et al.: Efficacy of ribavirin plus interferon- α in patients aged \geq 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 22:989-995, 2007

10) Hiramatsu N, et al.: Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Res* 38:52-59, 2008

11) Arase Y, et al.: Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 79:1095-1102, 2007

12) Nomura H, et al.: Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: a pilot study. *Hepatology Res* 37:490-497, 2007

著者連絡先

(〒540-0006)
大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14
大阪医療センター消化器科
三田英治

特集II 高齢者 C 型慢性肝炎に対する治療のあり方

高齢者における Peg-IFN α 2b/ Ribavirin 併用療法の特徴*

三田 英治**
加藤 道夫**

Key Words: aged patients, Peg-IFN α 2b, ribavirin, HCV genotype

はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)が発見され¹⁾, 本邦では1992年1月からC型肝炎に対するインターフェロン(interferon: IFN)治療が始まった。最初に保険認可されたIFN単独療法は当初, 治療期間が24週間に制限されていたため, いわゆる難治例と呼ばれたHCV genotype 1型で高ウイルス量(アンプリコア定量法で100KIU/ml, プローブ法で1 Meq/ml, HCV コア抗原で300fmol/L以上)症例の著効(sustained virological response: SVR)率は5%未満であった。これら難治例はIFN治療適応患者の約半数を占め, 重篤な副作用を考えると, あえて高齢の genotype 1型・高ウイルス量症例に対してハイリスク・ローリターン(IFN単独療法)が選択されることは稀であった。その後2001年12月にIFN α 2b・リバビリン(ribavirin: RBV)併用療法が保険適用となった。そして2004年12月にはペグインターフェロン α 2b(Peg-IFN α 2b)・RBV併用療法が genotype 1型・高ウイルス量症例に対し認可され, ようやく世界の標準治療法が本邦でも行えるようになった。その結果SVR率は向上し(図1), 高齢者に対する治療の適応も拡大し

てきた。本稿ではまず‘高齢者のC型肝炎の特徴と治療の必要性’を解説し, Peg-IFN α 2b・RBV併用療法の特徴を述べる(なお, 本文中の「Peg-IFN/IFN治療」はRBV併用・非併用のPeg-IFN治療およびIFN治療全体をさすこととする)。

高齢化するC型肝炎患者

高齢者の定義を60歳以上にするか, 65歳以上にするかは意見の分かれるところであり, 論文によっても異なる。しかし, C型肝炎患者の高齢化が進んでいることはまぎれもない事実である。難治例に対する「Peg-IFN/IFN治療」のSVR率を振り返ると, IFN単独治療しか保険適用のない時代, SVRは低率にとどまった(図1)。SVR率向上のブレークスルーはRBVとの併用が可能になったことにある。すなわち難治例(genotype 1型・高ウイルス量)のSVR率はIFN単独治療時代の5%未満から, IFN・RBV併用24週治療で15~20%まで改善し, 現在のPeg-IFN α 2b・RBV併用48週治療では50%前後に向上している。しかし, IFN単独治療が最初に認可されてから, このIFN・RBV併用の保険適用まで10年近くの歳月が流れ, その間に難治例は高齢化してしまったと言える。

高齢者のC型肝炎の特徴

高齢者のC型肝炎の特徴を文献的にみると, Poynardらは輸血や麻薬常習などでHCVに感染し

* Peg-IFN α 2b and ribavirin combination therapy in aged patients with chronic hepatitis C.

** Eiji MITA, M.D., Ph.D. & Michio KATO, M.D., Ph.D.: 大阪医療センター消化器科(〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14); Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka National Hospital, Osaka 540-0006, JAPAN

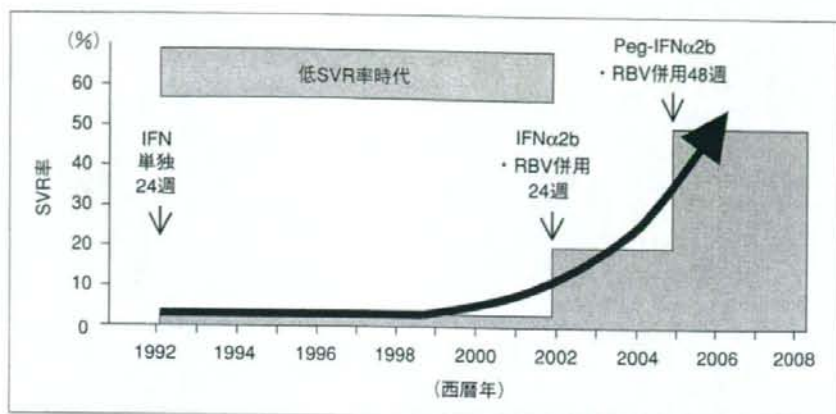


図1 HCV genotype 1型・高ウイルス量症例に対する「IFN/Peg-IFN治療」のSVR率推移

た時期を特定できる患者の「HCV初感染から肝硬変になるまでの期間」を感染年齢別に検討している²⁾。それによると、30歳までにHCV感染しても多くの症例が肝硬変になるまでに30年以上の期間を要するのに対し、年齢が高くなるにつれ肝硬変までにかかる時間は短縮される。50歳を超えると多くが15年くらいで肝硬変に進行してしまう。またWaliらは肝移植の症例を検討し、donorの肝臓が移植されてから肝硬変に至るまでの期間を検討している³⁾。40歳より若年者の肝臓を移植した場合、移植肝が肝硬変になるまでの期間が10年であったのに対し、50歳以上の肝臓では移植してから平均2.7年で肝硬変に進行していた。つまり、高齢者のC型肝炎は肝線維化の進行が早いことを意味している。

また、本邦からはHCV感染年齢と肝発癌の時期に関する報告がある⁴⁾。すなわち、輸血によってHCVに感染した集団がいつ肝細胞癌を発症したか検討している。それによると、感染期間の長さは肝発癌の時期を規定せず、20歳代で感染しても、40歳代で感染しても、肝発癌の好発年齢は60歳以降であるとしている。従来、HCV感染してから30年で発癌とされていたが、むしろ60歳以上という「実年齢」がHCVによる肝発癌には重要であると報告している。

以上のことから、高齢者では罹病期間が短いからといって、肝硬変への進展や肝発癌のリスクが必ずしも低いとは言えない。IFN単独治療が

認可された頃はSVR率が低いこともあり、高齢者で肝線維化が進展していない例ではIFN治療は敬遠され、グリチルリチン製剤やウルソデオキシコール酸で加療するケースが多かった。しかし上記の報告が、高齢者も条件さえ整えば非高齢者と同じように、積極的に「Peg-IFN/IFN治療」をする根拠となっている。日本肝臓学会編集の「慢性肝炎の治療ガイド2008⁵⁾」にも「Peg-IFN/IFN治療」の適応についての記述があり、RBV併用療法の年齢上限を65~75歳としている。つまり高齢者でも合併症がない場合は、Peg-IFNα2b・RBV併用療法を検討するべきである。

当科におけるPeg-IFNα2b・RBV併用療法の年齢分布(図2)

2004年12月の保険認可以降、2008年1月までに当科では419例のC型肝炎患者にPeg-IFNα2b・RBV併用療法を行っている。HCV genotype 1型の高ウイルス量症例は342例で、初回投与が212例、再投与例が130例であった。これらを年齢別に分けると初回投与例で60歳未満が141例(66.5%)、60~64歳が34例(16.0%)、65歳以上が37例(17.5%)であった。再投与例は60歳未満が65例(50.0%)、60~64歳が32例(24.6%)、65歳以上が33例(25.4%)であった。高齢者を60歳以上と定義しても、65歳と定義しても、初回投与例に比べ再投与例に高齢者が高率であった。前回IFN治療でSVRが得られず、Peg-IFNα2b・RBV併用

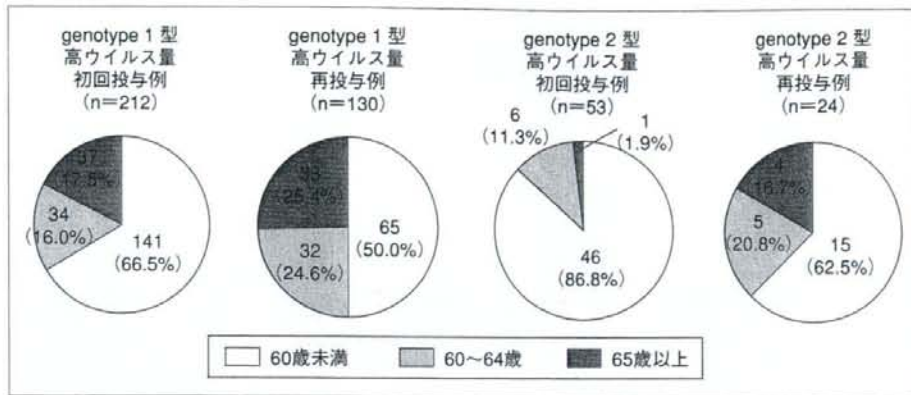


図2 当科におけるPeg-IFNα2b・RBV併用療法患者の年齢構成

表1 Peg-IFNα2bおよびRBVの標準投与量

体重 (kg)	Peg-IFNα2b (ベグイントロン®)
35~45	60 μg
46~60	80 μg
61~75	100 μg
76~90	120 μg
91~120	150 μg

患者の体重	RBV (レベトール®, 1カプセル200mg)		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え 80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

療法を待つ間に高齢化したことを示している。HCV genotype 2 型症例も同様の傾向を認めた。

Peg-IFNα2b・RBV併用療法の 適応と実際の投与方法

本邦ではPeg-IFNα2b・RBV併用療法を行える対象患者が保険で制限されている。①genotype 1 型で高ウイルス量症例に対しては48週、②genotype 2 型で高ウイルス量症例に対しては24週のPeg-IFNα2b・RBV併用療法が認められている。治療期間以外の実際の投与方法に関しては同じである。

薬剤の減量や中止はSVR率を著しく低下させるため、あらかじめ投与前の末梢血データで治療

継続が可能な患者集団をしばらくこんでいる。すなわち、白血球数が4,000/mm³以上または好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上、ヘモグロビン(Hb)濃度が12g/dl以上あることが望ましいとされている。

Peg-IFNα2bおよびRBVは体重にあわせた投与量が設定されている。Peg-IFNα2b(ベグイントロン®)は体重1kg当たり1.5μgを週1回皮下注射する(表1)。Peg-IFNα2a(ペガシス®)が体重にかかわらず一定量を投与するのは対照的である。一方、RBV(レベトール®, 1カプセル200mg)は1日量として体重60kg以下なら600mg, 60~80kgなら800mg, 80kg以上なら1,000mgとなり、朝食後と夕食後に分けて内服する。

末梢血データをもとにした減量・中止基準も設定されている。Peg-IFNα2b(ベグイントロン®)による骨髄抑制で白血球/好中球数や血小板数が低下した場合、またRBV(レベトール®)による溶血性貧血でHb値が低下した場合には表2, 3に示した基準に沿って減量もしくは中止を行う。Peg-IFNα2b・RBV併用療法における末梢血(白血球/好中球数, 血小板数, Hb値)のチェックは添付文書上, 治療開始から8週目までは毎週測定し, その後は4週間に1度チェックするのが一般的である。しかし, IFN・RBV併用療法での報告^{6,7)}であるが, 高齢者では血球系の副作用の発現が非高齢者に比べ多く, 薬剤の減量や休薬も頻度が高くなっている。そのため血球系の検査の頻度を増やしたり, 治療目標をHCV排除から肝発

表2 白血球/好中球数・血小板数と薬剤減量基準

検査項目	数値	RBV (レベトール®)	Peg-IFNα2b (ペグイントロン®)
白血球	1,500/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球	750/mm ³ 未満		
血小板	80,000/mm ³ 未満		
白血球	1,000/mm ³ 未満	中止	中止
好中球	500/mm ³ 未満		
血小板	50,000/mm ³ 未満		

表3 貧血に対する薬剤減量基準

1. 心疾患またはその既往歴のない患者

ヘモグロビン 濃度	RBV (レベトール®, 1カプセル200mg)	Peg-IFNα2b (ペグイントロン®)
10g/dL未満	減量 (600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL未満	中止	中止

2. 心疾患またはその既往歴のある患者

ヘモグロビン 濃度	RBV (レベトール®, 1カプセル200mg)	Peg-IFNα2b (ペグイントロン®)
10g/dL未満 (投与中、投与前値に比 べて2g/dL以上の低下 が4週間持続)	減量 (600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL未満 (減量後、4週間経過し ても12g/dL未満)	中止	中止

癌抑制にかえ投与量をやや少なめにしたり、などの工夫が必要となる。

Genotype 1型・高ウイルス量の高齢者に対するPeg-IFNα2b・RBV併用療法

「Peg-IFN/IFN治療」が初回のgenotype 1型・高ウイルス量症例で65歳までなら、高血圧や糖尿病などの合併症がない限り、ガイドライン⁸⁾通りにPeg-IFNα2b・RBV併用療法を行ってHCV排除をめざす。治療開始12週目までにHCV-RNAが陰性化した症例では高齢者でもSVRを得られる確率は70%近くで、HCV排除は十分に期待できる。しかし、12週目までにHCV-RNAが陰性化しないものの24週目までに陰性化するlate responderに関してはSVR率が低いため、ガイドラインの補足事項では72週まで治療期間の延長を提案してい

る。欧米からの報告で⁹⁾、これらlate responderに対し72週に治療期間を延長することによってSVR率の向上が示されているからであるが、欧米の症例には高齢者が少ないこと、48週を超えた治療期間の延長による安全性は本邦では(臨床試験が48週で行なわれたため)保証されていないことより、注意を要する。

65歳を超える症例もしくは合併症を有する症例に対する治療はより慎重に行うべきである。すなわちガイドライン⁸⁾に記載されている通りで、「高齢、合併症併存、Hb・白血球低値例など通常量での治療では副作用中止が予測される症例」に対し「減量開始あるいは早期に減量して(48~72週)完遂を目指す」ようにしている。

次に、genotype 1b型・高ウイルス量の再投与症例を考える。IFN単独治療もしくはPeg-IFN単

独治療で再燃した症例は、初回治療例と同じく Peg-IFN α 2b・RBV併用療法でHCV排除をめざすことを考えたい。IFN単独治療もしくはPeg-IFN単独治療で無効であった場合は、無効の背景(血小板数が少ないためadherenceが悪かったなど)・状況(adherenceは100%であったが、いわゆるNull responseであったなど)さらには患者のモチベーション・理解力を考慮して、適応は慎重に決めるべきである。

Genotype 2型・高ウイルス量の高齢者に対するPeg-IFN α 2b・RBV併用療法

このグループは「Peg-IFN/IFN治療」初回例なら Peg-IFN α 2b・RBV併用療法で80%以上のSVR率が期待できるため、genotype 1b型に比べると積極的に治療をすすめているのが現状であろう。ガイドラインで推奨されているのは、2型で高ウイルス量ならPeg-IFN・RBV併用24週治療である。再投与に関しては、genotype 1型・高ウイルス量症例の場合と同じで、初回「Peg-IFN/IFN治療」でSVRが得られなかった要因を分析して治療方針を検討すべきである。

おわりに

高齢者に対するPeg-IFN α 2b・RBV併用療法では、副作用を十分理解し、患者にしっかり説明できるようにしたい。一方、患者がよく理解できているかを判断することも重要と思われる。

文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244 : 359.
- 2) Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34 : 730.
- 3) Wali M, Harrison RF, Gow PJ, et al. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 51 : 248.
- 4) Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 2002; 95 : 331.
- 5) 日本肝臓学会・編. 慢性肝炎の治療ガイド2008. 東京: 文光堂; 2008.
- 6) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, et al. Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatology Res* 2006; 35 : 185.
- 7) Honda T, Katano Y, Urano F, et al. Efficacy of ribavirin plus interferon- α in patients aged \geq 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 : 989.
- 8) 熊田博光. 平成18年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野). B型及び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(総括・分担研究報告書). 2007. p. 10-3.
- 9) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46 : 1688.

* * *

2型, 高ウイルス量症例における リバビリン併用ペグインターフェロン療法

三田 英治* 加藤 道夫*

みた えいじ かとう みちお

- genotype 2型, 高ウイルス量症例に対する HCV 排除をめざした標準的治療は, ペグインターフェロン+リバビリン併用 24週治療である。
- 禁忌・慎重投与の項目を熟知する必要がある。
- 治療中は血球系をモニタリングして, 薬剤の減量および投与中止を判定しなければならない。
- ガイドラインは毎年のように改訂されるため, 常に最新のものを参考にする必要がある。

Key Words

ペグインターフェロン (Peg-IFN), リバビリン (ribavirin), 著効 (sustained virological response : SVR), genotype 2型, 高ウイルス量

日本人の C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) キャリアの約 30% が genotype 2 型で, そのうち 2a 型が約 20%, 2b 型が約 10% である¹⁾。ただ実地診療では genotype 測定が保険適応外のためセロタイプを測定するが, セロタイプ 2 型は genotype 2 型と考えて差し支えない。一方 HCV の高ウイルス量とは, アンプリコア定量法で 100 KIU/mL, プローブ法で 1 Meq/mL, HCV コア抗原で 300 fmol/l 以上の症例をさす。genotype 1 型における高ウイルス量症例: 低ウイルス量症例の比がおおよそ 3 : 1 であるのに対し, 2 型では高ウイルス量症例と低ウイルス量症例がほぼ同数である。

genotype 2 型は 1 型に比べ, インターフェロン (interferon : IFN) 治療の著効 (sustained virological response : SVR) 率が高いことが知られており, IFN 単独治療しか実施できなかった時期でさえ, 2 型・低ウイルス量症例に対する SVR 率は 80~90% と高率であった。しかし 2 型・高ウイルス量症例に対する SVR 率は 60~70% といくぶん低かったため, ペグインターフェロン (peg-interferon : Peg-IFN) + リバビリン (ribavirin) 併用療法によるさらなる SVR 率の向上が待たれていた。

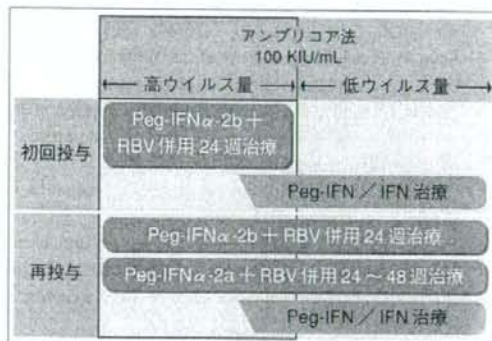


図1 genotype 2型に対するインターフェロン治療

2 型・高ウイルス量に対する治療の基本は Peg-IFN+リバビリン 24 週治療である。
Peg-IFN : peg-interferon, RBV : ribavirin

□ Peg-IFN+リバビリン併用療法が標準的治療法となる

欧米において genotype 2 型の C 型肝炎に対する標準的治療法は, ウイルス量にかかわらず Peg-IFN+リバビリン併用 6ヵ月治療である²⁻⁴⁾。日本における Peg-IFNα-2b+リバビリン併用療法の治験は, 先行して「genotype 1 型かつ高ウイルス量」が認可されたこともあって, 「genotype 1 型かつ高ウイルス量」以外を対象とし, IFN+リバビリン併用療法に対する非劣性試験と

*国立病院機構大阪医療センター 消化器科

表1 Peg-IFNおよびリバビリンの投与量

(a) Peg-IFN α -2bの投与量		(b) リバビリンの投与量 (Peg-IFN α -2b, Peg-IFN α -2a 共通)			
体重 (kg)	投与量 (mg)	患者の体重	リバビリンの投与量		
			1日の投与量	朝食後	夕食後
35~45	60	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
46~60	80	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
61~75	100	80 kg を超える	1000 mg	400 mg	600 mg
76~90	120				
91~120	150				

いう形で実施された⁵⁾。2型の高ウイルス量症例の結果だけをまとめると、Peg-IFN α -2b+リバビリン併用24週治療によって、genotype 2a型・高ウイルス量22例中20例(90.9%)、genotype 2b型・高ウイルス量21例中18例(85.7%)がSVRとなり、有効性の高い治療法であることが示された。その結果、日本でもようやく2005年12月からIFN未治療(=初回投与)の2型・高ウイルス量症例に対してPeg-IFN α -2b+リバビリン併用24週間の治療が保険適応となり(“2a+リバビリンは適応外”)、日本肝臓学会のコンセンサスおよび厚生労働省研究班のガイドライン⁶⁾でも標準的治療法として推奨されている。

一方、前回のIFN“単独”治療が再燃もしくは無効で「再投与」を考えている2型症例に対しては現在、ウイルス量の多寡にかかわらず、24週間のPeg-IFN α -2b+リバビリン併用療法もしくはPeg-IFN α -2a+リバビリン併用療法が保険適応となっている。初回治療でSVRが得られなかった原因(副作用、効果、投与期間など)を十分に検討・考慮したうえで治療方針を決める必要がある。

2型の高ウイルス量症例に対してまれにPeg-IFN単独治療もしくはIFN単独治療が行われることがあるが、おおむね心疾患合併例や高齢者などPeg-IFN+リバビリン併用療法が困難な少数例に限られる(図1)。

□ 実際の投与方法

1. 投与量

投与期間を除いては、セロタイプ1型・高ウイルス量症例に対する併用療法と同じである。すな

わち、Peg-IFN α -2bは体重1kgあたり1.5 μ gを週1回皮下注する。実際には体重別の投与推奨量が示されており(表1a)、1.33~1.74 μ g/kgの換算となる。一方、Peg-IFN α -2aは体重にかかわらず180 μ gを週1回皮下注する。併用するリバビリンは双方とも体重によって600~1000mg/日を経口投与する(表1b)。治療開始にあたってはクリアすべき血球系の条件が設定されている(表2)。

2. 治療前に知っておくべきおもな注意事項

禁忌・慎重投与の項目は多岐にわたるため、投与前に必ず添付文書で確認していただきたい。特に気をつけたいこととして、

- ① 心疾患またはその既往がある症例は、治療開始時とリバビリン減量基準のヘモグロビン濃度に厳しい制約がつく。
- ② 間質性肺炎が発現することがあるため、小柴胡湯を併用することは禁忌である。
- ③ 重度のうつ病、自殺念慮または自殺企図などの重度の精神病状態、またはその既往がある場合も禁忌である。
- ④ 催奇形性および流産が問題となるため、投与中および投与終了6か月間は患者およびパートナーの妊娠をさける。
- ⑤ 糖尿病と高血圧を合併した患者では脳血管性障害(脳出血、くも膜下出血)を発症する可能性があるため、注意を要する。人口動態調査や久山町研究と比較し偶発症である可能性が高いとされるが¹⁾、医療競争の件数が増える昨今、必ず脳血管性障害のリスクに関しては患者と家族に言及するべきである。

などがあげられる。

3. 投与中の注意事項

血球系の副作用によって減量・中止基準が示されており(表2)、白血球数/好中球数、血小板数

表2 Peg-IFN+リバビリン併用療法における血球系のチェック項目

	Peg-IFN α -2b・リバビリン 商品名 〔ペグイントロン・レベトール〕	Peg-IFN α -2a・リバビリン 商品名 〔ペガシス・コペガス〕	
治療開始前の 血球系の条件	白血球数 4000/mm ³ 以上 好中球数 1500/mm ³ 以上 血小板数 10万/mm ³ 以上 ヘモグロビン濃度 12g/dl以上 が望ましい	白血球数 3000/mm ³ 以上 好中球数 1500/mm ³ 以上 血小板数 9万/mm ³ 以上 ヘモグロビン濃度 12g/dl以上 確認してから開始	
白血球/好中球数,血小板数, ヘモグロビン濃度の検査頻度*	投与開始8週までは毎週, その後は,4週に1度	投与1週目は2回,その後は 毎週, Peg-IFN投与直前に	
減量・中止の基準	白血球数 1500/mm ³ 未満で ●Peg-IFN 半量に減量 ●リバビリン 変更なし 1000/mm ³ 未満で, Peg-IFN・リバビリン 両剤とも中止	白血球数としての基準はなく 好中球数で判断する	
	好中球数 750/mm ³ 未満で ●Peg-IFN 半量に減量 ●リバビリン 変更なし 500/mm ³ 未満で, Peg-IFN・リバビリン両剤とも中止		
	血小板数 8万/mm ³ 未満で ●Peg-IFN 半量に減量 ●リバビリン 変更なし		規定なし**
	ヘモグロビン 濃度 10g/dl未満で ●600mg/日 →400mg/日 リバビリン減量 ●800mg/日 } →600mg/日 ●1000mg/日 8.5g/dl未満で, Peg-IFN・リバビリン両剤とも中止		
	心疾患またはその既往がある場合は, 別途基準がもうけられている		

*Peg-IFN α -2a+リバビリン併用療法には, 白血球数の規定はない。

**Peg-IFN α -2a+リバビリン併用療法中に, 急激な血小板減少による重篤な副作用が報告されており, 当科ではPeg-IFN α -2b+リバビリン併用療法の基準を参考に慎重に対応している。

の減少によってPeg-IFNを減量もしくは両剤を中止する。溶血性貧血はリバビリンに特徴的な副作用で, 赤血球が脱リン酸化酵素を持たないためリバビリンが三リン酸化体のまま蓄積し血管内溶血を惹起するために起こる。そのため, ヘモグロビン濃度によってはリバビリンを減量もしくは両剤を中止する。

血液検査の頻度はPeg-IFN α -2b+リバビリン併用療法の場合, 治療開始8週目までは毎週, その後は4週に1度と添付文書で規定されているが, 白血球/好中球数・血小板数・ヘモグロビン濃度が減量・中止基準に近づいている場合は適宜

回数を増やすべきことは言うまでもない。一方, Peg-IFN α -2a+リバビリン併用療法は, 最初の1週目は2回, その後も毎週Peg-IFN投与直前に血球系のチェックを行うよう規定されている。

Peg-IFN+リバビリン併用療法では, Peg-IFNおよびリバビリンのadherenceが良好なことがSVRを得るうえで重要な因子であることが示されている。そのため溶血性貧血による治療の中断・中止がないようリバビリンの投与方法に関しては早期減量などの工夫がされている。すなわち, ヘモグロビン濃度が10g/dl未満にな

表3 genotype 2型症例に対する Peg-IFN+リバビリン併用療法に関する最近の代表的な海外からの報告

文献著者	対象全体* ① IFN 治療歴 ② ALT 値 ③ HCV RNA 量	① Peg-IFN の種類・量 ② リバビリン量	評価した対象**	治療期間	SVR 率
Mangia A. et al ¹⁰⁾	① 初回投与 ② ALT 上昇 ③ 800 KIU/ml 超 65% 800 KIU/ml 未満 35%	① Peg-IFN α -2b 1.0 μ g/kg ② 体重 \geq 75 kg 1200 mg/日 体重<75 kg 1000 mg/日	RVR 例	12週	89/102 (87%)
				24週	31/35 (89%)
			非 RVR 例	24週	9/18 (50%) ~42/58 (72%)
Shiffman ML. et al ¹¹⁾	① 初回投与 ② ALT 上昇 ③ 800 KIU/ml 超 77% 400 KIU/ml 超 7% 800 KIU/ml 未満 400 KIU/ml 未満 16%	① Peg-IFN α -2a 180 μ g ② 一律 800 mg/日	RVR 例	16週	200/257 (78%)
				24週	210/247 (85%)
			非 RVR 例	16週	27/103 (26%)
				24週	53/100 (53%)

*両論文は genotype 2型と 3型をあわせた検討で、2型患者だけの profile は記載されていなかった。しかし、2型と 3型患者で、背景因子に差はなく、2型患者の profile もこの表の通りとして差し支えない。

**評価した対象、治療期間、SVR 率は、genotype 2型患者のデータだけを抽出した。RVR, rapid virological response

らなくても、治療開始 2 週間で 2 g/dl 以上の減少を認めればリバビリンを 200 mg/日減量し中断・中止症例を減らそうという試みで、2 by 2 rule (ツー・バイ・ツー・ルール) として報告されている⁷⁾。

さらに投与中は甲状腺機能障害や耐糖能異常が起こることも知られており、これらに対しても定期的なチェックが必要である。

□ 最近の海外の報告より

以上のように 2 型・高ウイルス量症例に対する Peg-IFN α +リバビリン併用療法の SVR 率は 80~90%と高率である。そのため最近の海外からの報告をみると、治療期間の短縮の可否を論じているが、賛否分かれ結論には至っていない。代表的な 2 編の論文を表 3 で紹介するが^{8,9)}、HCV RNA が治療開始 4 週目までに陰性化した RVR (rapid virological response) 例は 24 週の治療によって約 90%で SVR が得られ、良好な成績といえる。治療期間の短縮は医療経済的に、また副作用の軽減から重要な課題ではあるが、治療期間を

数週間短縮することで SVR 率が下がっては本末転倒である。EBM が確立されていない現状では、RVR 症例でも治療期間はやはり 24 週間にするのが妥当と考える。逆に、RVR が得られなかった症例の 24 週治療での SVR 率は 50~70%程度にとどまる。1 型・高ウイルス量症例で Late responder (治療開始 12 週目に HCV RNA が陽性で、24 週目までに陰性化した症例) は通常の 48 週投与に比べ 72 週に治療期間を延長すると SVR 率が向上することが示されている^{10,11)}。2 型・高ウイルス量の非 RVR 例も SVR 率の向上をめざして、今後治療期間の延長が検討されるものと考ええる。

おわりに

非 RVR 例の投与期間の延長は今後の重大関心事である。SVR 率の改善が証明されれば、ガイドラインが改定されるわけで、常に C 型肝炎治療のガイドラインには注目していきたいものである。

文 献

- 1) 日本肝臓学会, 編: 慢性肝炎の治療ガイド 2006, 文光堂
- 2) EASL international Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 26-28 Feb. 1999 Consensus Statement. *J Hepatol* 30 : 956-961, 1999
- 3) National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement-Management of Hepatitis C. *Hepatology* 36 : S3-S20, 2002
- 4) Strader DS, Wright T, Thomas DL, et al : AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39 : 1147-1171, 2004
- 5) 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎, 他 : Genotype 1 かつ低ウイルス量, あるいは genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する Peg-インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性. *肝胆膵* 52 : 645-663, 2006
- 6) 平成 18 年度厚生労働科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野). C 型及び B 型肝炎治療の標準化に関するガイドライン B 型および C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究—総括・分担研究報告書—
- 7) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, et al : Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 38 : 52-59, 2008
- 8) 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* 352 : 2609-2617, 2005
- 9) Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al : Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 357 : 124-34, 2007
- 10) Berg T, Von Wagner M, Nasser S, et al : Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1 : comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 130 : 1086-1097, 2006
- 11) Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, et al : Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131 : 451-460, 2006