

- response to interferon therapy. *Ann Intern Med* **132** : 517-524, 2000
- 2) Yoshida H et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* **131** : 174-181, 1999
 - 3) Enomoto N et al : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* **334** : 77-81, 1996
 - 4) Manns MP 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* **358** : 958-965, 2001
 - 5) Fried NW et al : Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **347** : 975-982, 2002
 - 6) Hadziyannis SJ et al : Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* **140** : 346-355, 2004
 - 7) 平成 17 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. 総括分担報告書
 - 8) Davis GL et al : Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **38** : 645-652, 2003
 - 9) Berg T et al : Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1 : comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* **130** : 1086-1097, 2006
 - 10) Zeuzem S et al : Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* **127** : 1724-1732, 2004
 - 11) Okanoue T et al : A follow up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* **43** : 599-605, 2005

Medical Practice

2007 vol. 24 no. 4 別冊

実地診療における C 型肝炎の治療の実際
インターフェロン単独療法をどう使うか?—ベグから自己注射までの実際—
坂本 穰・井上泰輔・榎本信幸

東京 文光堂 本郷

実地診療におけるC型肝炎の治療の実際
インターフェロン単独療法をどう使うか?—ペグから自己注射までの実際—

坂本 穰^{*,**}・井上泰輔^{**,*}・榎本信幸^{**,*}

^{*}山梨大学大学院医学工学総合研究部肝疾患地域先端医療システム学講座・^{**}山梨大学医学部第一内科/さかもと・みのる
いのうえ・たいすけ えのもと・のぶゆき

インターフェロン単独療法の適応
(ガイドラインから)●

現在、わが国におけるC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、治療効果の観点から、ペグインターフェロン(PEG-IFN) α 2b(ペグイントロン)+リバビリン(Ribavirin, レベトール)併用療法が治療の基本である。しかしながら、リバビリンは高齢者や貧血・腎機能障害患者や糖尿病・高血圧合併患者では副作用が問題となり、その使用には注意が必要である。そこで、厚生労働省による治療の標準化に関するガイドラインでは、初回治療の高ウイルス量症例においては、ウイルス排除を目的として、PEG-IFN α 2b+リバビリン併用療法の48週間投与を推奨とし、低ウイルス量症例にのみ、治療効果に遜色のないPEG-IFNを含むインターフェロン(IFN)単独療法を推奨している。リバビリン非適応例においてはgenotype 1ではIFN単独長期(2年)、genotype 2では24週から48週間のIFN単独投与の適応が併記されている。一方、再治療においては、初回治療が無効であった要因を検討し、ウイルス排除(治療)目的の治療が肝線維化進展予防(発癌抑制)目的とするかの判断が重要である。すなわち、治療目的では原則としてリバビリン併用療法が推奨され、リバビリン非推奨症例にPEG-IFN α 2a(ペガシス)単独48週間投与またはIFN単独(自己注射)長期2年間投与が適応となる。また、発癌抑制の目的では肝機能(ALT)の正常化をめざしたIFN単独長期投与が検討される。ガイドラインでは、genotype 1b、高ウイルス量症例に対し、IFN単独療法を2週連日もしくは週3回間欠投与し、2週の時点でHCV-RNAが陰性化した場合は治療目的に2年間の間欠投与を行い、陽性の場合にはさらに6週連日もしくは間欠投与を行い8週の時点でHCV-RNAが陰性化しない場合は肝発癌予防

を目的としたIFN単独長期、少量間欠投与によりALTの正常化を図るべきと示されている(図1)¹⁾。

IFN単独療法の実際●

現在わが国で使用可能なIFN製剤には、従来型のIFNのほか、ポリエチレングリコールと結合し、見かけの分子量を増大し血中半減期を延長させたPEG-IFNがある。

PEG-IFNは、週1回投与で血中濃度が維持されやすく、血中濃度の急激な変動によってもたらされる発熱・悪寒・頭痛といった副作用が軽減されているほか、週1回投与のため利便性にもすぐれている。製剤にはPEG-IFN α 2a(ペガシス)とPEG-IFN α 2b(ペグイントロン)があるが、2007年2月現在わが国では、前者は単独投与でのみ、後者はリバビリンとの併用でのみ健康保険適応であり、単独で用いる場合にはPEG-IFN α 2aのみが使用可能である。しかし、PEG-IFN α 2aは急激な好中球減少、血小板減少、貧血をきたすおそれがあることから、投与開始2週間は週2回以上、以降は各投与直前に血液学的(血算)検査を行い、中止・減量基準を参照したうえでの投与が必要である。特に特発性血小板減少症(ITP)の副作用には注意が必要である。

一方、従来型のIFNには、皮下・筋肉注射の α 製剤と静脈注射の β 製剤があるが、2005年4月からは、 α 製剤の単独投与に限り自己注射が認可された。これにより注射のための頻回通院が不要になったほか、ライフサイクルに合わせた治療が可能になり、副作用の軽減や生活の質(QOL)の改善がはかれるようになった。特に、IFNの投与時間が、朝投与では内因性コルチゾールの日内変動リズムに影響を及ぼすのに対し、夜間、とくに就寝前投与では影響が出にくく、この結果副作用も出にくいことが報告されている。さらに、

- 初回治療の治癒目的での IFN 単独療法推奨例は低ウイルス量症例である。
- リバビリン非適応症例では再治療例でも IFN 単独療法が考慮される。
- IFN 単独療法では自己注射も適応となる。

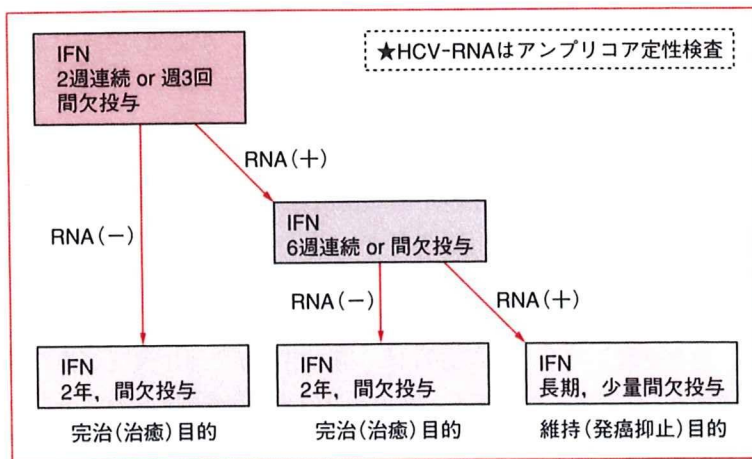


図1 genotype 1b型, 高ウイルス量の PEG-IFN + リバビリン非適応症例に対する IFN 単独長期療法のガイドライン (文献1)より)

自己注射用の製剤には、あらかじめ注射筒に薬剤が充填され、注射針のみの装着で注射が可能なよう工夫された製剤や、針事故の危険を減少させるための安全装置付きの製剤なども発売されている。ただし、自己注射の導入に際しては、「入院もしくは3回以上の外来、往診もしくは訪問診療により、医師による十分な教育期間をとり、十分な指導を行うこと」とされ、自己注射に係る指導管理は十分な経験を有する医師が行うこととされている。また診療報酬点数表では、2週に1回は外来、往診または訪問診療による診療を行っている場合に限り「在宅自己注射指導管理料」820点(月1回)が算定可能であり、注意が必要である。

治癒目的での IFN 単独療法●

IFN を単独で治癒目的に使用するのには、初回治療においての低ウイルス量症例やリバビリンの非推奨例に限られる。リバビリンは溶血性貧血の副作用や催奇形性があり、貧血患者・特に心疾患を合併した貧血患者には注意が必要で、妊娠の可能性のある女性患者には禁忌である(パートナーが妊娠する可能性がある男性患者では避妊が必

要)。また糖尿病・高血圧・腎機能異常合併患者にも注意が必要である。したがってこれらには、治療効果と副作用・合併症を鑑みたうえで、単独療法の適応がありうると考えられる。

従来型の IFN 単独療法 6ヵ月間の治療成績(ウイルス学的陰性化[sustained viral response: SVR]率)は genotype 1b の高ウイルス量症例で 15~20%、低ウイルス量で 60~70%、genotype 2a/2b では高ウイルス量で 60~80%、低ウイルス量で 70~90% と推測されている²⁾。2002年2月からは、IFN の投与期間の制限が撤廃されたことで、難治症例では治療期間の延長が試みられている。すなわち、genotype 1b 高ウイルス量症例に 6ヵ月間の IFN 投与を行い、ウイルスが陰性化した症例に、さらに 18ヵ月の追加投与を行った結果 73.2% が SVR となったことが報告され、2年間の推定の SVR 率は約 40% と推測されている³⁾。

PEG-IFN α 2a (ペガシス) の 48 週間治療の国内開発治験の成績では、SVR 率が、従来型の IFN 24 週間投与が 20% であったのに対し、PEG-IFN α 2a の 90 μ g, 180 μ g 投与ではそれ

- ISDR は IFN の初期抗ウイルス効果に相関する。
- ISDR mutant type では IFN 単独療法で SVR となることが期待される。
- ウイルス量, genotype のほかに ISDR も検討することで個別化治療が可能となる。

ぞれ 27%, 36% と報告されており, PEG-IFN α 2a 180 μ g での高い効果が示されている。また 180 μ g 投与の成績は, genotype 1b で 19%, genotype 2a/2b で 71%, 低ウイルス量で 67%, 高ウイルス量では 29% の SVR 率であり, 特に低ウイルス量症例においては, リバビリン併用治療(6ヵ月)と遜色のない成績が得られることが明らかになっている⁴⁾。

われわれは, さらに抗ウイルス効果を予測するために, HCV の NS5A 領域に存在する ISDR (interferon sensitivity determinant region)⁵⁾ を検討した。すなわち ISDR 内のアミノ酸変異数 0 個を wild type, 1~3 個を intermediate type, 4 個以上を mutant type とすると, ISDR は初期抗ウイルス効果と密接に関連し, 高ウイルス量症例であっても ISDR が mutant type であれば初期抗ウイルス効果が高く, 最終的に SVR となる可能性が示された⁶⁾。したがって, IFN 単独療法において, ウイルス量, genotype のほかに ISDR を測定することで, 初期抗ウイルス効果の予測が可能で, 実際の初期抗ウイルス効果を検討すること

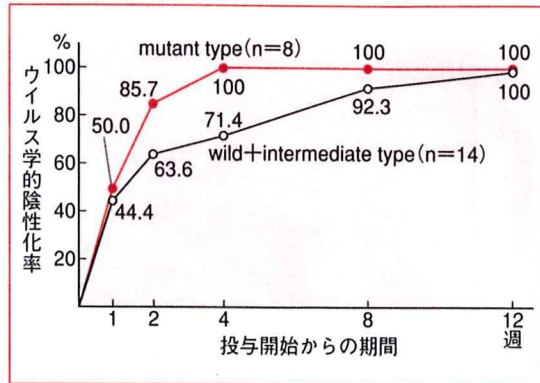


図2 初期ウイルス陰性化率 SVR 例における ISDR 変異数での比較

で, さらに詳細な治療効果予測と, 個別化治療が可能になるものと思われる(図2, 3)。

肝線維化進展予防・発癌抑止目的での

IFN 単独療法●

IFN 治療を行っても, ウイルスが排除できない症例や強力な抗ウイルス療法の適応とならない症例には, 肝線維化進展予防・発癌抑止目的での

図3 PEG-IFN α 2a における治療効果

| viral load | | genotype | | | |
|------------|--|-------------------------------|-----------------------------|--|-------|
| | | 1b | 2a | 2b | total |
| high | 4 2 2 66.7% (2/3) | 3 3 2 2 0 1 71.4% (5/7) | 1 7 1 2 1 40.0% (2/5) | 8 8 7 8 7 7 6 2 6 6 5 4 2 4 4 3 3 2 | |
| low | 8 8 7 7 5 4 4 1 1 0 1 90.9% (10/11) | 8 6 6 3 3 2 100% (6/6) | 6 100% (1/1) | 3 3 3 2 1 2 2 1 1 1 1 1 0 0 1 78.8% (26/33) | |

① SVR n : ISDR mutation
 ② Non-SVR n : ISDR mutation

- 肝線維化進展予防・発癌抑止目的で IFN 単独治療が適応となる。
- IFN により肝機能が正常に保たれば肝発癌抑止効果が期待できる。
- 完治(治癒)目的では適応にならない症例でも IFN 単独治療が適応となりうる。

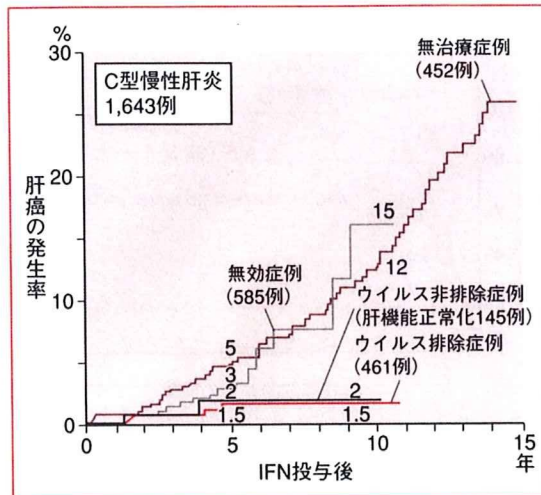


図4 C型慢性肝炎の治療効果別累積肝癌発生率
(文献7)より改変)

IFN 単独療法が適応となる。IFN は単独でも抗腫瘍効果を示すと考えられているが、ウイルスが排除されなくとも肝機能が正常に保たれば(生化学的著効 biochemical response : BR), 肝発癌抑止効果が得られることが報告されており, C 型肝炎に関しては, 肝機能の安定化が肝線維化を予防し, 肝発癌を抑止するものと考えられている(図4)⁷⁾。さらに, IFN 治療は肝細胞癌の発癌リスクを減少させるのみならず, 肝線維化進展阻害により, 肝不全・肝性脳症や食道静脈瘤破裂などの肝疾患関連死も減少させ, ひいては生命予後をも改善させることと報告されている。このことは慢性肝炎のみならず肝硬変でも実証されており, 治癒目的での IFN 治療が適応とならない肝線維化進展例や高齢者でも適応となりうる可能性がある。この場合は, 副作用を軽減し QOL を保つために, IFN を少量用い, 長期に投与することや PEG-IFN を用いることが検討される。Arase らは genotype 1b 高ウイルス量の 45 例に対し,

3 MU, 6 MU, 9 MU の IFN α (human lymphoblastoid interferon : HLBI) を週 3 回 6 ヶ月間投与して, それぞれ 66.7%, 53.3%, 33.3% の ALT 正常化がみられたと報告している。このことは, IFN の投与量は少なくとも ALT 正常化には有効で, 長期に使用可能であることを示している。さらに ALT 正常化例に IFN を継続投与することで 81.8% が ALT 持続正常化したことが報告されている⁸⁾。

文献

- 1) 平成 17 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, 総括分担報告書
- 2) 坂本 稔, 榎本信幸: C 型肝炎の抗ウイルス療法の現状と展望. 治療 86 : 69-75, 2004
- 3) Arase, Y., Suzuki, F., Tsubota, A. et al. : Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load. *Intervirology* 47 : 19-25, 2004
- 4) 堺 隆弘, 小俣政男, 飯野四郎ほか: Ro25-8310 (ペグインターフェロンアルファ-2a) の C 型肝炎に対する第 II 相臨床試験. 医学と薬学 50 (5) : 655-672, 2003
- 5) Enomoto, N., Sakuma, I., Asahana, Y. et al. : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334 (2) : 77-81, 1996
- 6) 坂本 稔, 雨宮史武, 板倉 潤ほか: C 型肝炎に対する PEG-IFN α 2a の治療成績と適応についての検討. 肝臓 47 : A237, 2006
- 7) Ikeda, K., Saitoh, S., Arase, Y. et al. : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C : a long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124-1130, 1999
- 8) Arase, Y., Chayama, K., Ikeda, K. et al. : Randomized controlled clinical trial of lymphoblastoid interferon- α for chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 21 : 55-66, 2001

治療効果を規定するウイルス側の要因

吉田 貴史* 坂本 穰** 榎本 信幸*
 よしだ たかし さかもと みのる えのもと のぶゆき

- リバビリン併用を含めたインターフェロン療法の治療効果を規定するウイルス側の要因は、genotype, ISDR, コア領域のアミノ酸変異である。
- ISDR は治療早期の抗ウイルス効果と密接に関連する。
- 治療前に ISDR やコア領域変異を検討することで詳細な治療効果予測が可能である。
- 治療開始後は、ウイルスダイナミクスを検討することで個々の症例に応じた治療が可能となる。

Key Words HCV genotype, ISDR, コア領域変異

C型肝炎は、世界における慢性肝疾患の主要な原因であり、C型肝炎ウイルス (HCV) の感染の結果、数十年の経過で肝硬変、肝癌を引き起こす。わが国のC型肝炎患者は150万から200万人とも推定され、毎年、肝細胞癌で亡くなる3万5000人の約80%がHCVによるものと考えられている。

わが国のインターフェロン (IFN) 治療は1992年に認可され、その後2004年になり Peg-IFN α -2b (ペグイントロン[®]) + Ribavirin (レボトール[®]) 併用療法が認可されたことにより、急速に進歩し、治療効果を予測する因子が明らかになってきた。すなわち、遺伝子型では1b型がもっとも難治で2b, 2a型と続き、ウイルス量が多いものは難治である。したがって genotype 1b かつ高ウイルス量症例はもっとも難治で、48週治療によるウイルス排除 (sustained viral response : SVR) 率はたかだか50%程度である。さらに、われわれはHCVのNS5A領域に存在する40個のアミノ酸変異がIFN単独療法の治療効果と密接に関連していることを報告し、インターフェロン感受性領域 (Interferon Sensitivity Determining Region : ISDR) と命名した^{1,2)}。

□ ウイルス側因子とペグインターフェロン + リバビリン併用療法の治療効果

実際の治療成績について、当科および関連施設

で組織する共同研究 Y-PERS (Yamanashi-PEG-interferon α 2b-Ribavirin Study) で集積された症例を検討した。現在併用療法は初回治療の場合、高ウイルス量のみに限られるが、1b型に対する48週治療、2a型および2b型の24週治療のSVR率はそれぞれ45% (63/140), 77% (17/22), 68% (13/19) であった。ISDR別の治療効果は、この領域のアミノ酸変異がまったくない野生型では37% (29/78) であるのに対し、1~3個の変異がある中間型では44% (19/43), 4個以上の変異がある変異型では80% (12/15) であり、変異型が中間型や野生型に比して有意にSVR率が高かった (図1)。

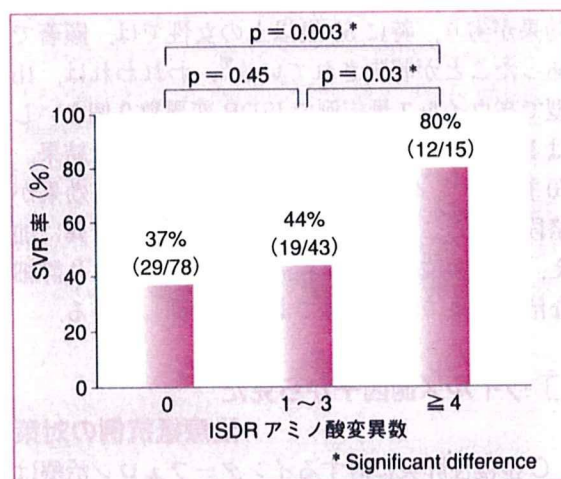


図1 ISDRとSVR率 (1b症例 n=140)

*山梨大学医学部 第1内科

**山梨大学 肝疾患地域先端医療システム学講座

□ ISDR と治療効果との関連

上述のように、ISDR はウイルス排除と密接に関連しているが、これは治療早期のウイルス量の減少と関係していると考えられた。すなわち、コア蛋白定量法を用いて検討すると、ISDR 変異型では野生型・中間型に比較して投与開始 2 週間ないしは 4 週間のウイルス量の減少率が高く、最終的な SVR に影響していた。さらに、SVR に寄与する因子について宿主側の因子を含めて、多変量ロジスティック回帰分析を行うと、抽出された因子は年齢、肝線維化 (F2 以上とそれ以外) と ISDR 変異数 (2 未満と 2 以上のみ) であり、このなかでも ISDR がもっとも強い因子であった (表 1)。また、ISDR は治療開始前の HCV RNA 量と相関することが知られており、変異型はウイルス量が少なく野生型はウイルス量が多い傾向にあったが、多変量解析では RNA 量は ISDR に勝る因子ではなかった。さらに投与前のウイルス量を 1000 KIU 以上と未満に分けて検討しても、同等のウイルス量群のなかでも、変異型の効果が高いことが判明し上記を裏付けているものと思われた^{3,4)}。

□ 他のウイルス側の要因

また、最近、Akuta らは、HCV のコア領域に見られるアミノ酸変異が治療効果と関連していることを報告している。すなわち、コア領域 70 番目と 91 番目のアミノ酸に変異が見られると治療効果が劣り、特に 50 歳以上の女性では、顕著であったことが報告されている⁹⁾。われわれは、1b 型で高ウイルス量症例で ISDR 変異数 0 個ないしは 1 個の症例で、アミノ酸変異を検討した結果、70 番目のアミノ酸に変異が見られると治療効果が格段に劣ることを観察しており、ISDR 変異に加え、コア領域の変異を検討することで、より詳細な治療効果予測が可能であると推測している。

□ ウイルス側因子から見た

治療抵抗例の対策

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は、現在最強かつ標準治療法であるペグインターフェ

表 1 PEG/Riba 治療 (1b) の SVR に寄与する因子 (多変量解析) (n=100)

| | odds ratio (95% CI) | p value |
|------------------|-----------------------|---------|
| 年齢 (<60 歳/≥60 歳) | 0.422 (0.148-1.203) | 0.1066 |
| 肝線維化 (F1/F2~4) | 0.317 (0.113-0.888) | 0.0288 |
| ISDR (変異数<2/≥2) | 12.611 (2.764-57.536) | 0.0011 |

多変量ロジスティック回帰分析

ロン+リバビリン併用療法を行っても、治療効果が得られない症例が少なからず存在する。すなわち、遺伝子型 2a ないしは 2b では、たとえ高ウイルス量症例であっても、ある程度の効果は期待できるのに対し、1b 型かつ高ウイルス量では全体の SVR 率はたかだか 50% 程度である。しかし、ISDR が変異型であれば、効果は期待できるが、野生型もしくは中間型では効果は低い可能性が高い。しかし、この場合も HCV のコア領域の変異が見られない野生型では、SVR となる可能性があり、変異型ではその可能性も低い。したがって治療開始前にこれらを検討することで、副作用軽減や、ひいては無用な治療をも避けることが可能になると考えられる。さらに、治療中のウイルスダイナミクスを検討することで、治療期間の延長などによる治療成績の向上も期待される。

文 献

- 1) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 96(1) : 224-230, 1995
- 2) Enomoto N, Sukuma I, Asahina Y, et al : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334(2) : 77-81, 1996
- 3) 坂本 稔, 榎本信幸 : ISDR と初期抗ウイルス効果からみた治療効果. コンセンサス肝炎患 2007 B 型肝炎・C 型肝炎 (坪内博仁, 監修. 岡上武, 他編), pp.96-101, 日本メディカルセンター, 東京, 2007
- 4) 坂本 稔, 榎本信幸 : ウイルス性慢性肝炎 : 診断と治療の進歩. *日本内科学会誌* (in press)
- 5) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al : Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 79 : 1686-1695, 2007

ウイルス性慢性肝炎：診断と治療の進歩

IV. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法

1. インターフェロン療法の現況：標準治療のエビデンス

坂本 穰 榎本 信幸

日本内科学会雑誌 第97巻 第1号別刷

2008年1月10日

トピックス

IV. C型慢性肝炎の抗ウイルス療法

1. インターフェロン療法の現況：標準治療のエビデンス

坂本 穰 榎本 信幸

要 旨

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の目的はHCVの排除と肝発癌の抑止である。現在の治療の基本であるPEG-IFN+ribavirin併用療法では、70%の症例でウイルス学的治癒が可能であるが、その反面、わが国に多いgenotype 1症例や高齢者、女性で治療効果が劣りしかも副作用も多い。したがって、現時点では個々の症例に応じた治療法を選択し、治療完遂をめざして投与法や投与期間の微調整をおこなうことが重要である。

〔日内会誌 97：57～63, 2008〕

Key words：C型慢性肝炎，インターフェロン治療，ISDR変異

はじめに

わが国におけるC型慢性肝炎治療は、1992年にインターフェロン(IFN)が認可されて以降、急速に普及した。しかし、しばらくの間、投与期間は6カ月に限られたこと、再治療が認められなかったことなどから、必ずしも十分な治療成績は得られなかった。しかしその後、治療期間の制限撤廃やペグ(PEG: polyethylene glycol)化製剤(PEG-IFN)の認可やribavirinとの併用療法が進み、治療効果は格段に向上してきている。とくに2004年12月からは、PEG-IFN α 2b+ribavirin併用療法が、genotype 1かつ高ウイルス量症例に限って認められ、2005年12月からは、初回

治療例では高ウイルス量症例、再治療例ではすべての症例に使用可能となり、わが国でもようやく欧米とほぼ同等の治療が可能となった。また、2007年には、PEG- α 2a+ribavirin併用療法も使用可能となった。これらPEG-IFNとribavirinの併用療法は、C型慢性肝炎治療の世界標準の治療法であり、現在一般的におこなわれているIFNをベースとした治療法のなかでは最も強力なものである。しかしながら、この治療法でも、難治とされる1b高ウイルス量症例の48週間の治療におけるウイルス排除(sustained viral response: SVR)率は、たかだか50%にすぎず、更なる治療効果の向上が望まれている。すなわち、投与期間の延長を含めた投与量の調整や、中止・減量を防ぎ治療完遂をめざす投与法の工夫などである。とくに、C型慢性肝炎患者が高齢化しているわが国では、副作用や合併症を減らした安全な治療が求められていることは言うまでもない。

さかもと みのる：山梨大学大学院医学工学総合研究部
肝疾患地域先端医療システム学講座
えのもと のぶゆき：山梨大学内科学講座第1教室

1. C型慢性肝炎に対する治療の目的

C型肝炎ウイルス(HCV)は、感染すると自然に排除される可能性は低く、その多く(70%程度)が持続感染する。宿主は、HCVを排除しようと免疫応答をおこすが、多くの場合不完全でHCVは排除されることなく、壊死炎症反応が持続する。この結果が慢性肝炎であり、壊死炎症の継続の結果、線維化は進展し肝硬変へと移行する。この間の線維化ステージを、新犬山分類によりF0(線維化なし)、F1(mild fibrosis)、F2(moderate fibrosis)、F3(severe fibrosis)、F4(肝硬変)に分けて評価すると、線維化の進展度は0.10~0.13 unit/年と計算されており、約10年で1ステージ進行することになる。また、この線維化ステージは肝発癌と密接に関連しており、わが国ではF0~1では0~0.5%、F2では1~2%の発癌率であるのに対し、F3では4~5%、F4では6~7%の発癌率であるとされている。すなわち肝線維化が軽度の場合の発癌率は低いものの、線維化が進行すると発癌率が上昇し肝細胞癌の高リスク状態になる。また、わが国の肝細胞癌による死亡者数は、年間約3万人に達し、悪性新生物による死亡の第3位を占め、このうち72%はHCV感染を背景としている。一方、治療介入によりHCVが排除されると、肝細胞癌の発症率が低下することが報告されており、肝発癌抑止にはウイルス排除と肝線維化の進展予防が重要であると考えられている。したがって、C型慢性肝炎に対する治療の目的は、HCVの排除と、これによる肝機能の正常化、肝硬変への進展予防と、これによってもたらされる肝発癌の抑止である。すなわち、HCVの排除が第1目標であり、これができない場合は、C型肝炎の進展予防と発癌抑止が次の目標となる。HCV排除を目的とした治療では、治療効果予測因子は、ウイルス側の因子として、遺伝子型(genotype)、ウイルス量、HCV遺伝子変異(ISDR: interferon

sensitivity determining region, コア領域変異)が、宿主側の因子としては、年齢、性別、肝線維化の程度、肝脂肪化の程度、BMI (body mass index)、LDL (low density lipoprotein) コレステロール値などがあげられている。

2. C型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

C型肝炎に対する診療ガイドラインは、米国においては2002年に国立衛生研究所(NIH)、2004年に肝臓学会(AASLD)から示されているが、わが国においては、厚生労働省の研究事業として、「C型及びB型肝炎治療の標準化に関するガイドライン」(表1)として、初回投与(治療)と再治療とにわけてまとめられている¹⁾。わが国ではHCV RNA量が100KIU/mlまたは1Meq/mlまたは300fmol/l以上を高ウイルス量とし、初回治療のgenotype 1かつ高ウイルス量症例では、PEG-IFN α 2b(ペグイントロン[®]) + ribavirin(レベトール[®])併用療法(48週間)ないしはPEG-IFN α 2a(ペガシス[®]) + ribavirin(コペガス[®])併用療法(48週間)、genotype 2かつ高ウイルス量症例ではPEG-IFN α 2b + ribavirin併用療法(24週間)を治療の基本としている。一方、低ウイルス量症例では、IFN単独療法とribavirin併用療法では治療効果にほとんど差がないことから、副作用が比較的少ないIFN単独療法が推奨されている。すなわちgenotype 1かつ低ウイルス量症例ではIFN単独療法(24週間)またはPEG-IFN α 2a(24~48週間)、genotype 2かつ低ウイルス量症例ではIFN単独療法(8~24週間)またはPEG-IFN α 2a(24~48週間)を基本としている。また、genotype 1かつ高ウイルス量以外の代償性肝硬変ではIFN- β (フェロン[®])を選択することを原則としている。さらに、ガイドラインの補足として、高ウイルス量症例、再投与例で、リバビリンの非推奨例ではIFN長期投与が必要であるとされ、治療中にHCV RNAの陰性化が得られない

表 1. C 型慢性肝炎の治療ガイドライン 初回投与

| 初回投与 | Genotype 1 | Genotype 2 |
|---|--|---|
| 高ウイルス量 1Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上 | Peg-IFN α 2b + Ribavirin (48 週間) Peg-IFN α 2a + Ribavirin (48 週間) | Peg-IFN α 2b + Ribavirin (24 週間) |
| 低ウイルス量 1Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 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) |

Genotype 1, 高ウイルス量以外の代償性肝硬変には IFN- β : Feron の投与を原則とする

C 型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

1. 初回投与の高ウイルス量症例, 再投与例ではインターフェロンとリバビリンの併用療法が, 治療の基本である。
2. 高ウイルス量症例, 再投与症例でリバビリンの非推奨例ではインターフェロンの長期投与が必要である。
3. インターフェロン治療中に HCV-RNA の陰性化が得られない症例では, 肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する。

Genotype 1・高ウイルス量症例に対する Peg-IFN + リバビリン併用療法のガイドライン (補足)

- ① 12 週以内に RNA 陰性化例
48 週併用療法で SVR を期待
- ② 13 週から 24 週までに RNA 陰性化例
72 週の併用療法長期継続で SVR を目指す
- ③ 高齢, 合併症併存, Hb-WBC 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
減量開始, あるいは, 早期に減量して (48 週 ~ 72 週) 完遂を目指す
- ④ 24 週目で RNA 陽性かつ ALT 正常化例
48 週の治療継続により長期 ALT 正常化維持を目指す

C 型慢性肝炎に対する再投与ガイドライン

インターフェロン再投与の原則

C 型慢性肝炎に対してインターフェロンの再投与は初回治療の無効の要因を検討し, 治癒目的の治療か, 進展予防 (発癌予防) の少量長期療法を選択すべきである。

血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

| | 血小板数 \geq 15 万 | 血小板数 < 15 万 |
|-------------------|---|---|
| ALT \leq 30IU/L | 2 ~ 4 カ月毎に血清 ALT 値フォロー, ALT 異常を呈した時点で完治の可能性, 発癌リスクを評価し, 抗ウイルス療法を考慮。 | 線維化進展例がかなり存在する, 可能なら肝生検を施行し F2A2 以上の例に抗ウイルス療法を考慮。 |
| ALT 31 ~ 40IU/L | 抗ウイルス療法の適応。 | 慢性肝炎治療に準じる。 |

遺伝子型, ウイルス量, 年齢などを考慮し, 通常の C 型慢性肝炎治療に準じて, 治療法を選択する。

症例では肝機能正常化または肝発癌予防を目指した治療も検討することが明記されている。

一方, C 型慢性肝炎に再治療をおこなう場合には, 初回治療で無効となった要因 (副作用, 効

果, 投与期間等) を十分検討・考慮したうえでウイルス排除 (治癒) 目的の治療あるいは, 進展予防 (発癌予防) の IFN 単独少量長期療法を選択することが原則とされている。また, 最近で

はHCV RNA陽性でALT正常のいわゆる「無症候性C型慢性肝炎ウイルスキャリア」に関しても、肝線維化の指標となる血小板が15万以下であると、肝線維化が進展している症例がかなり存在することから、ALTが31~40であっても慢性肝炎に準じた治療法が推奨され、ALT 30以下の症例でも肝生検で肝線維化の進展例や炎症が中等度以上の場合(F2A2以上)では抗ウイルス療法を考慮するよう薦められている。

3. 標準治療のエビデンス

1) 海外における標準治療のエビデンス

欧米では、C型慢性肝炎に対する標準治療として、はやくからPEG-IFN + ribavirin併用48週間の治療が推奨されており、多くのエビデンスが得られている。このうちMannsらは、初回治療の1,530例を従来型のIFN α 2b + ribavirin併用群(IFN α 2b 3MU 週3回, ribavirin 1,000~1,200mg 連日)と、高用量PEG-IFN α 2b + ribavirin併用群(PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/kg週1回, ribavirin 800mg 連日)、低用量PEG-IFN α 2b + ribavirin併用群(PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/kg週1回4週間のうち、PEG-IFN α 2b 0.5 μ g週1回44週, ribavirin 800mg)に無作為に割付けた成績を報告している。これによればgenotype 1のSVR率はそれぞれ33%, 42%, 34%であり、高用量のPEG-IFN α 2b + ribavirin療法の優位性を示している。また、ribavirinの投与量は10.6mg/kg/日以上で治療効果が高かったと報告している²⁾。また、Friedらは、初回治療1,121例をPEG-IFN α 2a + ribavirin併用群(IFN α 2a 180 μ g + ribavirin 1,000~1,200mg)、PEG-IFN α 2a + プラセボ群(IFN α 2a 180 μ g)、IFN α 2a + ribavirin(IFN α 2a 3MU週3回 + ribavirin 1,000~1,200mg)の3群間に無作為に割付けた試験の成績を示している。これによればgenotype 1のSVR率はそれぞれ46%, 21%, 36%であった³⁾。

2) わが国における標準治療のエビデンス

わが国においても、genotype 1かつ高ウイルス量症例に対して、48週間のPEG-IFN α 2b (1.5 μ g週1回) + ribavirin併用療法と24週間のIFN α 2b + ribavirin併用療法の無作為比較試験がおこなわれた。ribavirinの投与量はMannsらの報告に基づき、体重60kg以下は600mg/日、60kgを超え80kg以下は800mg/日、80kgを超えた場合は1,000mg/日とされた。これによれば、患者背景としてIFN抵抗性の要因を有する症例が広く分布していたのに関わらず、PEG-IFN + ribavirin併用療法のSVR率は47.6% (121/254)であり、従来のIFN α 2b + ribavirin療法のSVR率44.8% (113/252)を凌ぐ結果であった⁴⁾。さらに、後におこなわれた全国20施設による臨床試験では、SVR率が全体で57.8% (67/116)の成績であった。しかも治療完遂例では65.2% (60/92)のSVR率であるのに対し、投与中止例では29.1% (7/24)のSVR率にとどまることが報告され⁵⁾、副作用により中止・減量をさけつつ治療完遂することが好成績につながることを示している。また、PEG-IFN α 2a + ribavirin療法においても初回治療例200例を対象とした臨床試験がおこなわれた。これによればPEG α 2a (180 μ g, 週1回) + ribavirin (600~1,000mg/日, 連日)48週のSVR率は61% (60/99)で、PEG-IFN α 2a単独48週間治療のSVR率26% (26/101)に比較して良好な成績が得られている⁶⁾。

一方、genotype 1かつ高ウイルス量以外の症例に対するPEG-IFN α 2b + ribavirinの臨床試験(いわゆるOthers試験)もおこなわれている。この試験では、海外でのgenotype 2/3では短期間での治療でも十分であるとの報告にもとづき、24週間のPEG- α 2b (1.5 μ g/kg, 週1回) + ribavirin (600~1,000mg/日, 連日)治療とIFN α 2b + ribavirin療法との比較でおこなわれた。これによれば、SVR率は前者が87.3% (55/63)で後者の77.0% (47/61)に比較しての同等もしくは優位性(非劣性)が確認された⁷⁾。またPEG-IFN α 2a単独療

法 (180 μ g週1回48週)の成績は, genotype 2a/2bでは71%であった.

3) 治療効果規定因子

IFNによるウイルス学的治療効果は, 投与終了から少なくとも6カ月間HCVが持続陰性化していることをSVRとするのが一般的であるが, この方法では治療終了6カ月しないと効果判定ができないため, 副作用や合併症予防の観点や医療経済面から, 治療開始前もしくは投与開始早期に治療効果を予測することが重要である. 治療開始前の治療効果予測因子としてはウイルス学的因子と宿主因子があるが, このうちウイルス側因子は重要かつ明白であり, HCVの遺伝子型(genotype)の2a, 2b, 1bの順に効きやすく, ウイルス量が多いほど効きにくいことはよく知られている. さらに, 1b型のなかでは, HCVのNS5A領域の40アミノ酸が, IFN単独療法の治療効果と密接に関連することがEnomotoらにより明らかにされ, この領域はISDR (interferon sensitivity determinant region)と命名されている. すなわち, この領域に変異のない野生型(wild type)ではIFN単独療法でSVRとなる可能性はきわめて低く, 4個以上変異のある変異型(mutant type)では極めて高いSVR率を示し, 1~3個変異のある中間型(intermediate type)ではこの中間のSVR率を示す⁹⁾. また, 宿主因子としては, 年齢・性・肝線維化などが治療成績に関連することが指摘されている.

一方, インターフェロン開始後の治療効果予測因子は, HCVRNA量の推移(HCV dynamics)により検討され, ウイルス陰性化時期と治療効果が相関することが知られている. Neumannらによれば, HCV dynamicsにはIFN投与24時間以内に急峻にHCV量が減少する第1相と, これに引き続き, 緩徐にウイルス量が減少する第2相とがあり, 第1相はIFNによるHCV感染肝細胞からのHCV産生・分泌抑制を示し, 第2相は感染肝細胞の排除とウイルス増殖抑制を表しているとされる⁹⁾. とくにPEG-IFNとribavirin併用

療法においては, 第2相のHCV減少率が最終的なSVRに関係することが報告され, 初期の治療反応性が最終的な治療効果予測に重要であるとされている. 臨床的には, 治療開始4週間以内のHCVRNA陰性化(HCV RNA<50IU/ml)を超早期ウイルス効果 (rapid virologic response : RVR), 12週以内の陰性化ないしは投与開始前に比較して2log以上の低下を早期抗ウイルス効果 (early virologic response : EVR) とすることが提唱されている. Friedらの検討ではPEG-IFN α 2aとribavirin併用療法48週間治療において, EVRが得られた症例の65% (253/390)がSVRとなったのに対し, 非EVR例ではSVRは3% (2/63)に過ぎなかったと報告している. 一方, 治療開始12週目でHCVRNA陽性かつ24週で陰性化している症例 (slow virologic response) では, 72週間治療により48週間治療よりも投与終了後の再燃率が低く抑えられ (40%対64%), SVR率は17%から29%に向上したことがBergらにより報告されている¹⁰⁾.

4) Y-PERS共同研究参加施設の治療成績¹¹⁾

以上のような検討の結果をふまえ, 当科および関連施設で組織する共同研究Y-PERS (Yamanashi-PEG-interferon α 2b-Ribavirin Study)で集積された成績を検討した. 検討症例は523例であり, その内訳はPEG-IFN α 2b+リバビリン併用が393例, IFN α 2b+リバビリン併用が65例, PEG-IFN α 2aが55例, その他が12例であった. 治療法の選択は原則としてわが国のガイドラインに従い, 個別の判断は各主治医によった. 患者背景は, 平均年齢55.4 \pm 10.3 (19~80歳), 男性321例, 女性202例でありgenotypeは1bが341例 (65%), 2aが107例 (20%), 2bが72例 (14%), 混合型・分類不能型が3例 (1%)であった.

1bかつ高ウイルス量症例の検討では, PEG-IFN α 2b+ribavirin併用療法によるHCV RNA陰性化率は, 治療開始4週時点で10%, 治療開始12週時点で50%, 24週時点で76%であり,

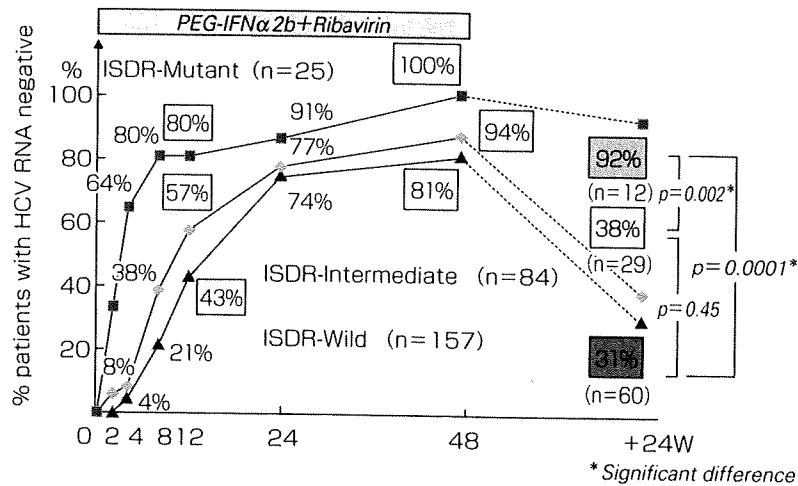


図. 1b 症例のウイルス陰性化率 (1b 症例 n = 281)

表 2. PEG/Riba 治療 (1b) の SVR に寄与する因子 (多変量解析)

| (n = 100) | | |
|--------------------|-------------------------|---------|
| | odds ratio (95% CI) | p value |
| 年齢 (< 60 歳/≥ 60 歳) | 0.422 (0.148 ~ 1.203) | 0.1066 |
| 肝線維化 (F1/F2 ~ 4) | 0.317 (0.113 ~ 0.888) | 0.0288 |
| ISDR (変異数 < 2/≥ 2) | 12.611 (2.764 ~ 57.536) | 0.0011 |

多変量ロジスティック回帰分析

48 週治療終了時の陰性化率 (ETR: end of treatment response) は 85% であり, SVR 率は 40% であった. PEG-IFN α 2b + リバビリン併用療法においては, 1) 60 歳以上, 2) 女性, 3) 肝線維化が F3/F4, 4) 投与前ウイルス量が 1,000 KIU/ml 以上, 5) ISDR が野生型ないしは中間型の症例でウイルス陰性化が緩徐で, EVR にも差が見られ, これが最終的な治療効果 (SVR 率) にも影響していた. とくに, ISDR の野生型, 中間型, 変異型の SVR 率は, それぞれ 31%, 38%, 92% で変異型は他に比較して有意に SVR 率が高かった (図). これは, 治療早期のウイルス量の減少率に関係していると考えられ, コア蛋白定量法を用いて検討すると ISDR 変異型は野生型・中間型に比較して投与前 2 週間ないしは 4 週間のウイルス量の減少率が高く, 最終的な SVR に影響していることが示唆された. さらに, SVR に寄

与する因子について多変量ロジスティック回帰分析をおこなうと, 抽出された因子は年齢, 肝線維化 (F2 以上とそれ以外) と ISDR 変異数 (2 未満と 2 以上のみ) であり, このなかでも ISDR がもっとも強い因子であった (表 2). また, ISDR は治療開始前の HCV RNA と相関すること知られており, 変異型はウイルス量が少なく野生型はウイルス量が多い傾向にあったが, 多変量解析では RNA 量は ISDR に勝る因子ではなかった. さらに投与前のウイルス量を 1,000 KIU 以上と未満に分けて検討しても, 同等のウイルス量群のなかでも, 変異型の効果が高いことが判明し上記を裏付けているものと思われた. また, これら ISDR と年齢・性別・肝線維化の関連について検討すると, 若年であれば ISDR が野生型でも SVR になるが, 高齢では ISDR が変異型ないしは中間型でないと SVR にはなり難く, 投与前の宿主因

子に加えISDRを検討することで、より詳細な治療効果が予測可能であると考えられた。

また、治療開始後の抗ウイルス効果とSVRの関連では、RVR達成例のSVR率は100%、EVR達成例では60%であったが、非EVR達成例のSVR率は8%に過ぎなかった。またRVR達成の67%はISDR変異型であった。

また、genotype 2aおよび2b型の治療では、IFN α 2b、PEG-IFN α 2bいずれのIFNを用いたりバビリン療法でも、早期から良好な治療効果が得られ、HCV RNA陰性化率は、12週で89~94%、24週(ETR)で80~95%であった。しかし、2aと2bとを分けて考えると、若干ではあるが2b型では2a型に比較して治療効果が劣る傾向が見られた。

おわりに

C型肝炎は、年余にわたる病期の進行により肝細胞癌を高率に発症する。しかも肝硬変例は高齢者に多く発症率が高いうえにIFN治療効果も乏しい。したがって慢性肝炎のうちにウイルスを排除し確実にC型慢性肝炎をコントロールすることが重要である。とくに現在標準治療とされるPEG-IFN + ribavirin併用療法では、その治療成績が飛躍的に向上し70%がウイルス学的に治癒可能とされている。しかし、現在のIFNを中心とした抗ウイルス療法には限界があることも事実で、わが国に多いgenotype 1型感染者や高齢者や女性において治療成績が劣っている。しかもこれら症例では副作用が問題となることが多い。したがって現時点では、個々の症例に応じて、より治療効果の高い治療法を選択し、治療完遂をめざして投与方法や投与期間の微調整をおこなう

ことが重要である。今後は、すでに一部で臨床試験が開始されている、まったく新しい機序の抗HCV薬の開発が進み、臨床応用によって治療効果が高まることが期待される。

文 献

- 1) 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報告書
- 2) Manns MP, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358 (9286): 958-965, 2001.
- 3) Fried NW, et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347(13): 975-982, 2002.
- 4) 飯野四郎, 他: Genotype 1 かつ高ウイルス量の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48週併用療法の有効性. *肝胆膵* 49: 1121, 2004.
- 5) 平松直樹, 他: ウイルス遺伝子型の違いによる治療法の実際. Genotype 1 かつ高ウイルス量症例—臨床薬理試験から. *肝胆膵* 53: 9-14, 2006.
- 6) 堺 隆弘: ベガシスとリバビリンの併用療法. *肝胆膵* 52: 75-84, 2006.
- 7) 熊田博光, 他: Genotype 1 低ウイルス量, あるいはgenotypen 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週併用療法との比較. *肝胆膵* 52: 645-663, 2006.
- 8) Enomoto N, et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334 (2): 77-81, 1996.
- 9) Neumann AU, et al: Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon alpha therapy. *Science* 282: 103-107, 1998.
- 10) Berg T, et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130: 1086-1097, 2006.
- 11) 坂本 稔, 榎本信幸: ISDRと初期抗ウイルス効果からみた治療効果, コンセンサス肝疾患2007 B型肝炎・C型肝炎, 坪内博仁監修, 岡上 武, 他編, 日本メディカルセンター東京, 2007, 96-101.

C型肝炎治療 up to date

C型慢性肝炎

－ HCV 遺伝子変異と治療効果 －

坂本 穰 (山梨大学肝疾患地域先端医療システム学講座講師)

榎本信幸 (山梨大学医学部第1内科教授)

Point

- インターフェロンは単独ないしはリバビリン併用で用いられるが、その治療効果はHCVの遺伝子型、ウイルス量と関連し、治療効果と関連した遺伝子変異も存在することが明らかになっている。
- インターフェロン単独療法に1b型においては、NS5A領域の40アミノ酸が治療効果と密接に関連することがEnomotoらにより明らかにされ、この領域はISDRと命名された。ISDRはウイルス量によらず、独立した因子として治療効果を規定していた。
- Akutaらは、コア領域の70番目と91番目のアミノ酸に変異がみられるとインターフェロン治療効果が劣り、特に50歳以上の女性ではその傾向が顕著であることを報告している。
- コア蛋白は、ゲノムと結合しヌクレオカプシドを形成するほか、細胞内シグナル伝達や、ウイルス粒子の形成にも関与すると考えられており、今後の研究が待たれる。

C型肝炎ウイルスは、遺伝子変異に富むウイルスであり、数多くの遺伝子型が存在し、インターフェロン治療効果が異なっている。このほかウイルスの複製・増殖と関連した遺伝子変異が

明らかになっているほか、臨床的に用いられるインターフェロン治療効果と関連した遺伝子変異が明らかになってきている。

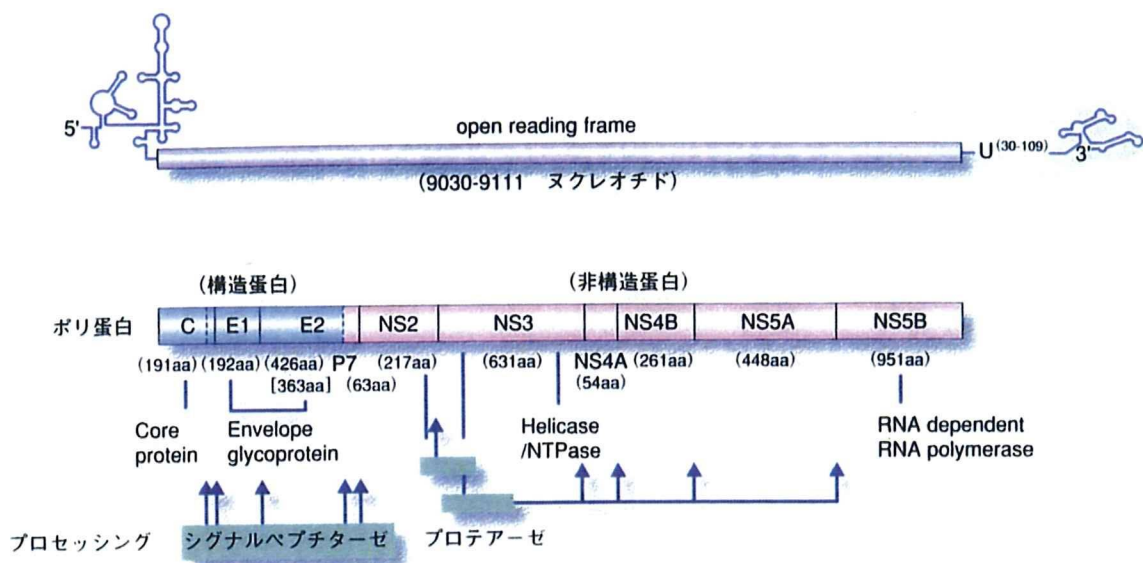


図1 HCVの遺伝子構造(雨宮史武, 榎本信幸. C型肝炎ウイルス、ウイルス肝炎update. 白鳥康史, 編. 東京: 中外医学社; 2005. p179.より引用)

C型肝炎ウイルスの遺伝子構造

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) は、Flavivirus 科の Hepacivirus 属の約9,500塩基対よりなる+鎖1本鎖のRNAウイルスである。ゲノムの5'末端と3'末端には短い非翻訳領域 (untranslated region; UTR) があり、中央部には約3,010個のアミノ酸からなる1本のポリ蛋白前駆体をコードする領域 (open reading region) が存在している。5'-UTRは翻訳開始機構を担い、3'-UTRは遺伝子複製を制御している。中央部の領域には3種のウイルスの主要な構成蛋白 (Core、Envelope-1、Envelope-2) をコードする領域と、ウイルス増殖に必要な7種の非構造蛋白をコードする領域 (p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、

NS5B) が存在する (図1)。

HCVはRNAウイルスで、誤って取り込んだ塩基を修正する機構をもたないため、遺伝子変異速度が速く、その変異率は $1.44 \sim 1.92 \times 10^{-3}$ 塩基/年と算定されている¹⁾。すなわちHCV全塩基のうち10個近くが毎年置き換わるとのことである。この遺伝的多様性のため、遺伝子型が多数存在し、全塩基配列がそれぞれ20%程度異なる genotype 1~6に分類され、さらに subtype (a、b、c...) に細分化されている。この異なる遺伝子型のHCVの分布は地域ごとに大きく異なるが、世界に広く分布するのは1a、1b、2a、2b、3aのみであり、わが国では1bは約70%、2aが約20%、2bが約10%を占めている²⁾。

また、同一遺伝子型のHCV内でも、きわめて変異に富む超可変領域

(hypervariable region; HVR) とよばれる領域が存在し、その変異速度はHCV全体に比べ10倍程度と推測されている。この領域はウイルス粒子の表面のアミノ酸をコードし、細胞傷害性T細胞や特異抗体などの宿主免疫応答から逃避するために存在していると考えられている。また、感染した同一個体内でも、異なる変異を有するHCVが種々存在する“quasispecies” とよばれる集合体を形成しており、持続感染の成立やインターフェロンの治療効果に関与していると考えられている^{3,4)}。

インターフェロン治療効果に関与する遺伝子変異

インターフェロンは宿主の免疫応答に関与するさまざまな遺伝子を誘導し

| 遺伝子型 genotype | 1b | 2a | 2b |
|--------------------|-------------|-------------|------------|
| ウイルス量 | | | |
| 1Meqまたは100KIU/mL以上 | 8% (6/87) | 53% (10/19) | 69% (9/13) |
| 1Meqまたは100KIU/mL未満 | 38% (29/77) | 90% (27/30) | 53% (9/17) |

表1 C型慢性肝炎におけるIFN単独療法のSVR率(n = 243)(山梨大学第1内科)

てHCVを排除する。現在、インターフェロンは単独ないしはリバビリン(Ribavirin)併用で用いられるが、その治療効果はHCVの遺伝子型、ウイルス量と関連し、治療効果と関連した遺伝子変異も存在することが明らかになっている。

遺伝子型では、わが国においては2a型が最も感受性が高く、2b、1bの順に感受性が低下し、ウイルス量は少ないほど治療効果が高い。従来の、インターフェロン単独6ヵ月間治療のウイルス排除率(sustained virologic response; SVR)は、最も治療効果の高い2a型かつ低ウイルス量症例で90%、最も治療効果の低い1b型かつ高ウイルス量(100KIU/mLまたは1Meq/mL)症例ではわずか8%であった(表1)。最近では、高ウイルス量症例ではリバビリンを併用し、ポリエチレングルコールを共有結合して半減期を延長したペグインターフェロン(PEG-IFN)の使用が第一選択となり、治療効果も格段に向上したが、最も難治の1b型かつ高ウイルス量症例では、SVR率は50%に満たない。

治療効果に関連した遺伝子変異は、インターフェロン単独療法に1b型においては、NS5A領域の40アミノ酸が治療効果と密接に関連することがEnomotoらにより明らかにされ、この

領域はISDR(interferon sensitivity determining region)と命名された。すなわち、この領域に変異のない野生型(wild type)ではIFN単独療法ではSVRとなる可能性はきわめて低く、4個以上の変異がある変異型(mutant type)ではきわめて高いSVR率を示し、1~3個の変異がある中間型(intermediate type)ではこの中間のSVR率を示す^{5,6)}。このISDRはdouble strand RNA-active protein kinase(PKR)-binding domainのN末端側に位置し、ウイルス増殖にも関与している部位と考えられる。臨床的には、野生型では、ウイルス量が多く、変異型ではウイルス量は低く、ISDRの変異数が増すほどウイルス量は減少する。また、しかし、治療効果についてこれら因子を加えて多変量解析を行なうと、ISDRはウイルス量によらず、独立した因子として治療効果を規定していた。

ペグインターフェロン/ リバビリン併用療法における 治療効果と遺伝子変異

以上のような検討をふまえ、われわれは、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法における治療効果と遺伝子変異について、当科および関連施設で組織する当科および関連施設で組織す

る共同研究Y-PERS(Yamanashi-PEG-interferon a 2b-Ribavirin Study)で集積された症例で検討した。現在ペグインターフェロン/リバビリン併用療法は初回治療の場合、高ウイルス量のみに限られるが、1b型に対する48週治療、2a型および2b型の24週治療のSVR率はそれぞれ45%(63/140)、77%(17/22)、68%(13/19)であった(図2)。ISDR別の治療効果は、この領域のアミノ酸変異がまったくない野生型では37%(29/78)であるのに対し、1~3個の変異がある中間型では44%(19/43)、4個以上の変異がある変異型では80%(12/15)であり、変異型が中間型や野生型に比して有意にSVR率が高かった(図3)。この理由は、ISDRが治療早期のウイルス量の減少と関係しているためと考えられている。これを、コア蛋白定量法を用いて検討すると、ISDR変異型では野生型・中間型に比較して投与開始2週間ないしは4週間のウイルス量の減少率が高く、12週以内のウイルス消失(early virologic response; EVR)に影響していた。臨床的には治療開始早期のウイルス消失ないしは減少速度と最終治療効果は相関し、4週以内のウイルス消失(rapid virologic response; RVR)やEVRは、治療効果(SVR)予測する重要な因子とされている。すなわち1b型

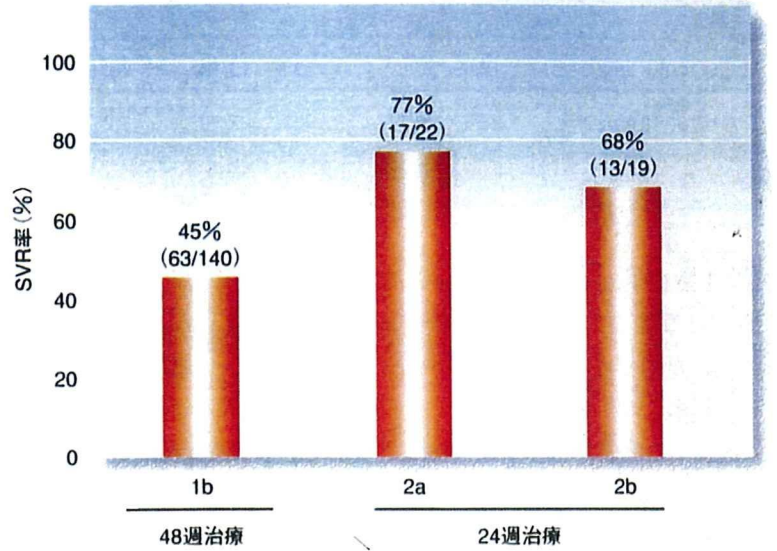


図2 ペグインターフェロン/リビリン併用療法におけるgenotypeとSVR率 (いずれも高ウイルス量のみ)

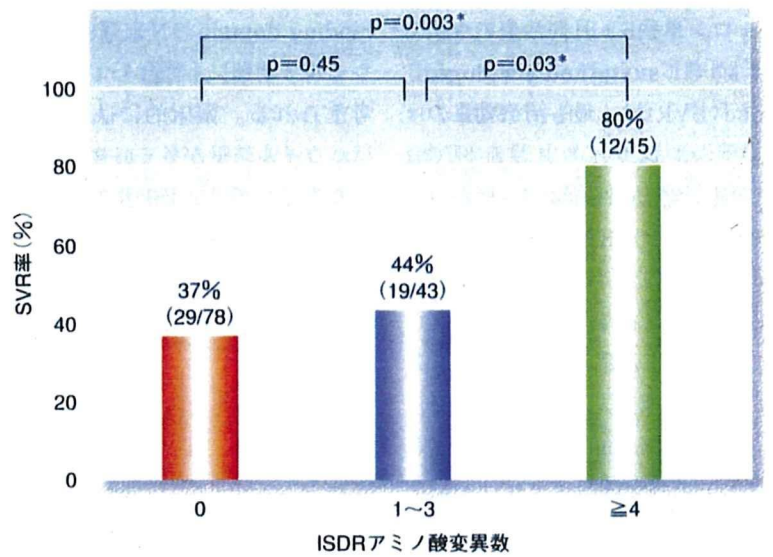


図3 ペグインターフェロン/リビリン併用療法におけるISDRとSVR率(1b症例 n=140)

*:有意差あり。

高ウイルス量症例ではEVRが得られた症例では48週間の治療により高率にSVRとなるが、それ以外の症例ではSVRは期待できない。したがってHCVのインターフェロン反応性はウイルス

ダイナミクスにより判定することが可能であるが、これは、ISDRとも強く関連しているということである。さらにSVRに寄与する因子について宿主側の因子を含めて、多変量ロジスティック

回帰分析を行うと、抽出された因子は年齢、肝線維化(F2以上とそれ以外)、HCVコア蛋白量とISDR変異数(2未満と2以上のみ)のみであり、このなかでもISDRが最も強い因子であった(表2)。