

八橋 弘	HCV抗体検出試薬「エクルーシス試薬Anti-HCV」を用いたHCV感染リスク層別化に関する性能評価	医学と薬学	62(3)	426-434	2009
八橋 弘	特集／ウイルス肝炎診療の基本, B型肝炎に対する「核酸アナログ療法」	臨床研修プラクティス	6(11)	28-34	2009
八橋 弘	B型肝炎に対する核酸アナログ療法, 薬剤耐性の出現率を考慮	日経メディカル	507	142-143	2010
Nakamuta M, Yada R, Fujino T, Yada M, Higuchi N, Tanaka M, Miyazaki M, Kohjima M, Kato M, Yoshimoto T, Harada N, Taketomi A, Maehara Y, Koga M, Nishinakagawa T, Nakashima M, Kotoh K, Enjoji M.	Changes in the expression of cholesterol metabolism-associated genes in HCV-infected liver: a novel target for therapy?	Int J Mol Med.	24(6)	825-828	2009
Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M.	Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C	Nat Genet.	41(10)	1105-1109	2009
Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hohsui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.	Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses	J Viral Hepat.	12		2009
Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.	Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin	J Viral Hepat.	16(8)	586-594	2009

Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E , Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.	Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin	J Viral Hepat.	16(8)	578-585	2009
Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oze T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Fukuda K, Oshita M, Mita E , Fukui H, Nagase T, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N.	Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance	J Gastroenterol.	44(8)	864-870	2009
Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Yakushijin T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Mita E , Hagiwara H, Nagase T, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N.	Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B	J Gastroenterol.	44(6)	601-607	2009
Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Mochizuki K, Yakushijin T, Kurashige N, Inoue Y, Igura T, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E , Ito T, Inui Y, Hijioka T, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.	Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis	Hepatol Res.	39(5)	432-438	2009
田中靖人、四柳 宏、矢野公士、酒匂赤人、 三田英治 、松浦健太郎、林 和彦、柘植雅貴、田尻和人、吉岡奈穂子、藤澤知雄、内田茂治、小池和彦	ユニバーサルHBワクチネーション：是か非か？	肝臓	50(10)	598-604	2009
森田香織、 三田英治 、宋昌浩、太田高志、長谷川裕子、中水流正一、外山 隆、葛下典由、高田晃宏、辻江正徳、宮本敦史、山本佳司、中森正二、加藤道夫	骨転移巣で発見された異所性肝細胞癌の1例	肝臓	50(7)	383-389	2009
矢倉道泰 、田中晃久、上司裕史	C型慢性肝炎に対するインターフェロン著効13年後に肝組織中ウイルス陰性の状態から発症した肝細胞癌の1例	肝臓	50(5)	238-243	2009

平嶋 昇, 田中靖人, 小林慶子, 島田昌明, 岩瀬弘明, 後藤秀実	フィアンセから感染したと推測されペグインターフェロン α 2aで軽快したC型急性肝炎の女性症例	肝臓	50(11)	644-649	2009
Miuma S, Ichikawa T, Taura N, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Motoyoshi Y, Ozawa E, Fujimoto M, Kawashimo H, Miyaaki H, Eguchi K, Nakao K.	The level of fasting serum insulin, but not adiponectin, is associated with the prognosis of early stage hepatocellular carcinoma	Oncol Rep.	22(6)	1415-1424	2009
Ichikawa T, Nakao K. , Miyaaki H, Eguchi S, Takatsuki M, Fujimoto M, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Kanematsu T, Eguchi K.	Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon-alpha-2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation	Hepatol Res.	39(9)	856-864	2009
Miyaaki H, Zhou H, Ichikawa T, Nakao K. , Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, Eguchi K.	Study of liver-targeted regulatory T cells in hepatitis B and C virus in chronically infected patients	Liver Int.	29(5)	702-707	2009
Fujimoto M, Ichikawa T, Nakao K. , Miyaaki H, Shibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Nagaoka S, Yatsushashi H. , Kanematsu T, Eguchi K.	The significance of enzyme immunoassay for the assessment of hepatitis B virus core-related antigen following liver transplantation.	Intern Med.	48(18)	1577-1583	2009
Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K. , Matsuzaki T, Muraoka T, Honda T, Takeshita S, Shibata H, Ozawa E, Akiyama M, Miuma S, Eguchi K.	Predictive value of suppressor of cytokine signal 3 (SOCS3) in the outcome of interferon therapy in chronic hepatitis C	Hepatol Res.	39(9)	850-855	2009
Matsumoto A, Ichikawa T, Nakao K. , Miyaaki H, Hirano K, Fujimoto M, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Yamasaki H, Ikeda M, Kato N, Eguchi K.	Interferon-alpha-induced mTOR activation is an anti-hepatitis C virus signal via the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-independent pathway	J Gastroenterol.	44(8)	856-863	2009
Fujimoto M, Nakashima O, Komuta M, Miyaaki T, Kojiro M, Yano H	Clinicopathological study of hepatocellular carcinoma with peliotic change	Oncology Letters	1(1)	17-21	2010
Ogasawara S, Komuta M, Nakashima O, Akiba J, Tsuneoka M, Yano H	Accelerated expression of a Myc target gene Mina53 in aggressive hepatocellular carcinoma	Hepatol Res.	40(3)	330-336	2010
Futami K, Ogasawara S, Goto H, Yano H. , Furuichi Y	RecQL1 DNA repair helicase: A potential tumor marker and therapeutic target against hepatocellular carcinoma	Int J Mol Med.		(in press)	2010

Session 1 IFN延長投与の基準

〈演題5〉 Peg-IFN/RBV併用療法の延長投与では RBV総投与量/体重比3.0以上を目指す

八橋 弘*・石橋 大海*

はじめに

C型慢性肝炎に対するIFN治療は、わが国では1992年にインターフェロン(IFN)単独療法が開始されたが、2004年12月以後、より抗ウイルス効果が強いペグインターフェロン(Peg-IFN)とリバビリン(RBV)の2薬剤の併用療法が導入され現在に至っている。いわゆるIFN難治例(HCV1型高ウイルス量症例:HCV1H)を対象としたIFNの治療成績については、IFN単独療法の時代の著効(Sustained Viral Response:SVR)率は10%以下であったが、Peg-IFN/RBV併用療法導入以後は50~60%にまで上昇している。その一方で、Peg-IFN/RBV併用療法を用いても、高齢者、女性、肝線維化進展例においては著効率が低いことが、各施設からの治療成績報告が蓄積されるにつれ次第に明らかになりつつある。

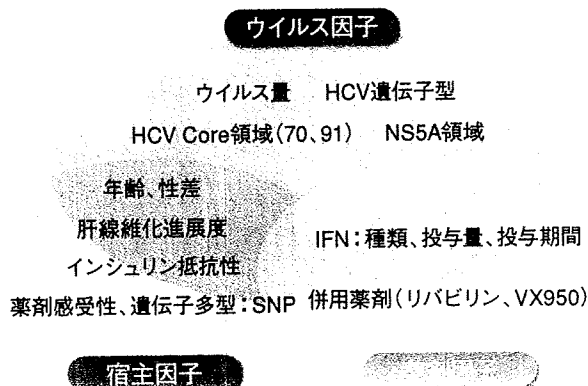
本治療効果には、ウイルス因子(ウイルス量

と型、ウイルス遺伝子変異)、薬剤因子(種類、投与量、投与期間、総投与量)、宿主因子(年齢、性、肝線維化の程度、各種サイトカイン)等の多くの因子が複雑に関与することから、それぞれの因子を独立ではなく多因子を複合せながら解析をおこない考察し、病態を解明することが必要である(図1)。

筆者らは、安全でかつより高い著効率を目指すために、これからのC型慢性肝炎治療法はどうあるべきか、治療法の工夫としてどうすべきなのか等を明らかにするために、国立病院機構肝疾患専門病院29施設を中心として、新しい情報解析システムであるデータマイニング(Data mining: Dm)¹⁾を用いて、Peg-IFN/RBV併用治療をおこなった症例の解析をおこなっている。

本研究は、データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究班(厚生労働科学研究班:代表研究者 八橋弘)の中で実際の解析

図1 C型慢性肝炎のIFN治療効果に影響を及ぼす因子(八橋作図)



*国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター {〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1}

をおこなっているが、初年度の研究成果として、HCV1b型高ウイルス量(HCV1H)症例に対するPeg-IFN/RBV併用療法の治療成績には、RBV総投与量/体重比の値と治療前AFP値が関与すること、RBV減量例においても延長投与によりRBV総投与量/体重比の値を最低3.0以上に設定することで、血中HCV RNAの再陽性化、再燃が抑えられ、50%以上の著効率が期待できることを報告した。第27回犬山シンポジウムにおいても、そのことを発表、報告する。

対象と方法と結果

2004年12月から2009年3月末までの期間に、国立病院機構肝疾患専門病院29施設と国際医療センターにおいてHCV1Hに対するPeg-IFN/RBV併用療法の導入症例数は1989例であった。

1989例の男女数、平均年齢、年齢分布などは図2に示すとおりである。

1989例のうち、2004年12月から2006年12月までの期間にPeg-IFN α -2b/RBV併用療法をおこなない治療効果判定可能であったのは674例である。そのうちSVR(Sustained Viral Response: 治療24週目血中HCV RNA陰性)率は、全対象例(ITT解析)では41%(278/674)、46週以上治療例(PP解析)では53%(255/478)であった。

同治療成績を男女別、年齢層別にSVR率をみたものが図3である。男女とも50歳未満でかつ46週以上治療が継続できた症例では、男性77例中55例(71%)。女性27例中20例(74%)のSVR率であり、HCV1H群でも50歳未満の若年者ではほぼ予定どおりの治療が完遂できれば70%以上のSVR率が期待できると考えられた。一方、46週未満に治療を中止せざるをえなかった症例、

図2 Peg-IFN/RBV併用療法、登録症例の性別、年齢分布(HCV1H型 n=1989)

施設	合計
1 長崎医療	280
2 大阪医療	272
3 九州医療	203
4 京都医療	108
5 呉医療	102
6 熊本医療	86
7 国際医療	82
8 小倉医療	79
9 大阪南医療	74
10 大分医療	70
11 横浜医療	67
12 金沢医療	66
13 東京病	59
14 名古屋医療	54
15 南和歌山医療	54
16 西埼玉中央病	53
17 災害医療	46
18 東広島医療	39
19 相模原病	31
20 仙台医療	30
21 岡山医療	24
22 別府医療	22
23 嬉野医療	22
24 まつもと医療	19
25 西群馬病	12
26 西札幌病	11
27 米子医療	9
28 道北病	7
29 東京医療	5
30 普通寺病	3
1989	

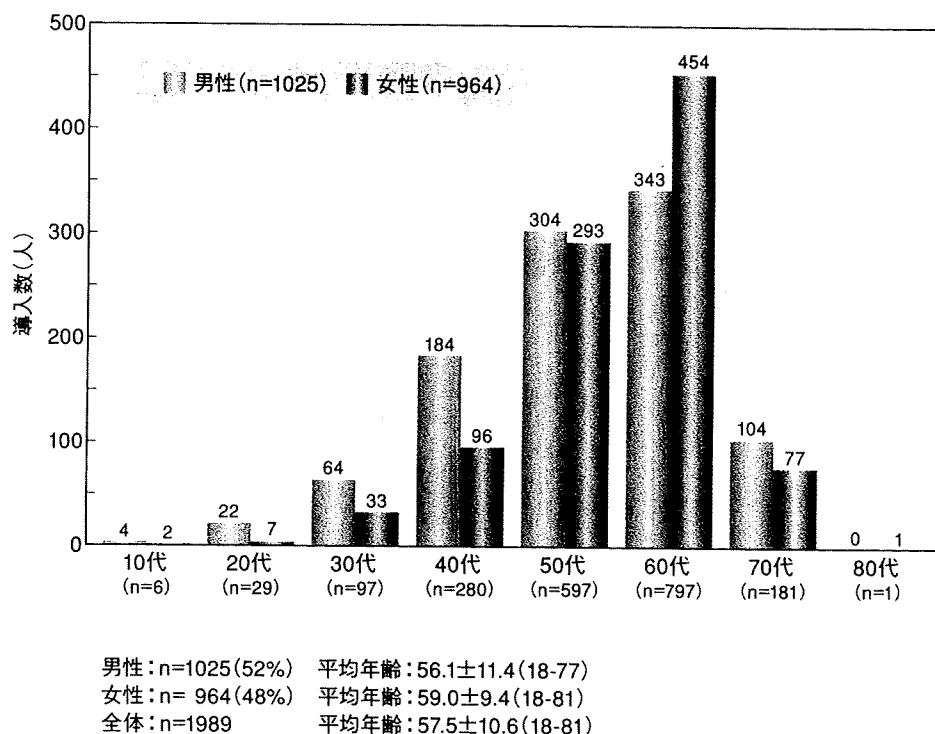


図3 性、年齢相別、Peg-IFN α -2b/RBV併用療法の治療成績、著効(SVR)率(HCV1H群 n=674)

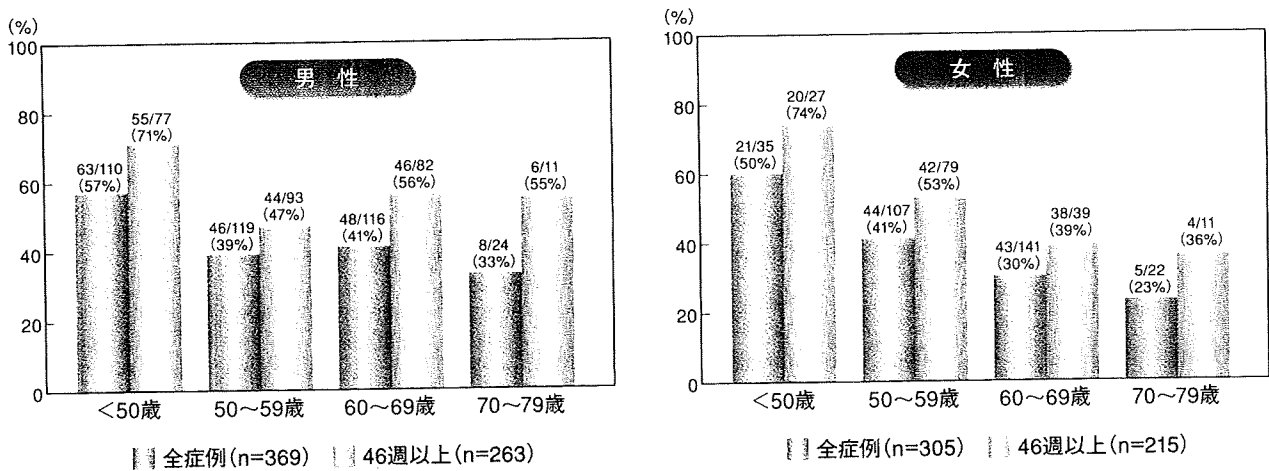
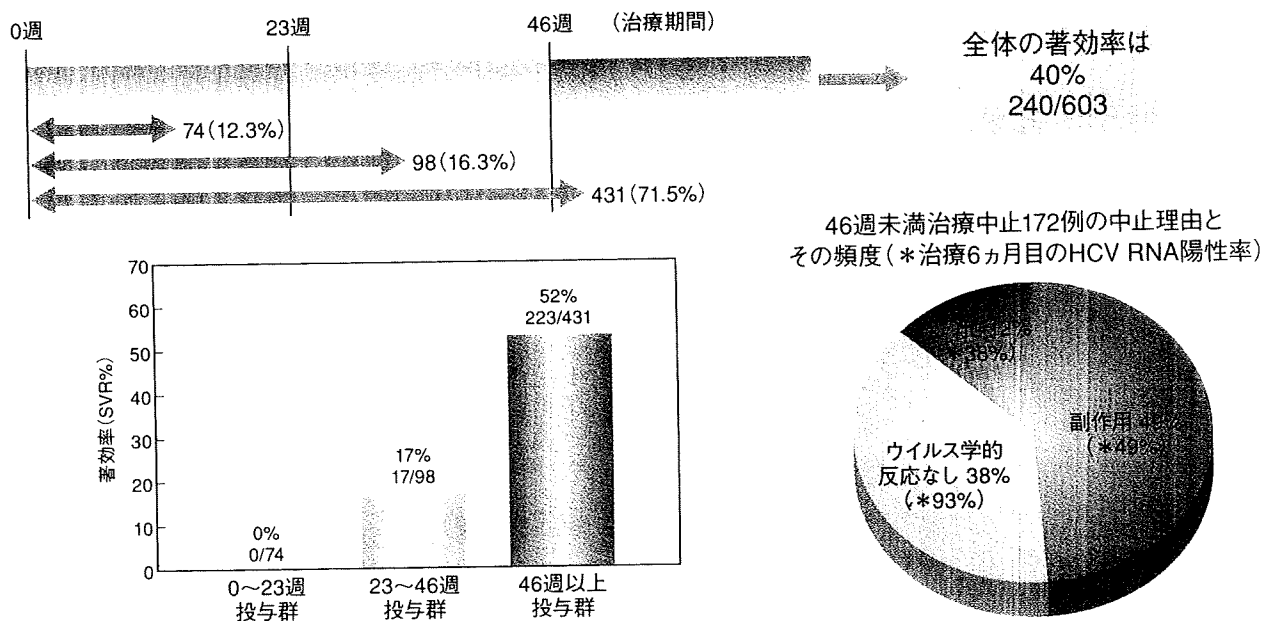


図4 Peg-IFN α -2b/RBV併用療法の治療期間と治療成績、著効(SVR)率と治療中止理由の内訳とその頻度(HCV1H群 n=603)



50歳以上の対象では、特に女性では年齢と共にSVR率が低下する傾向が認められた。

Peg-IFN α -2b/RBV併用療法をおこなった674例中、Peg-IFN α -2b総投与量、RBV総投与量、治療前 γ -GTP、治療前AFP値など21項目の全てのデータが把握できた603例を対象としてSVRに寄与する因子を検討した。ITT解析では603例中240例(39.8%)のSVR率であったが、46週

以上の投与例では52%のSVR率である。172例(28.5%)では、46週未満に治療を中止したが、中止の理由の49%は副作用によるものであった(図4)。

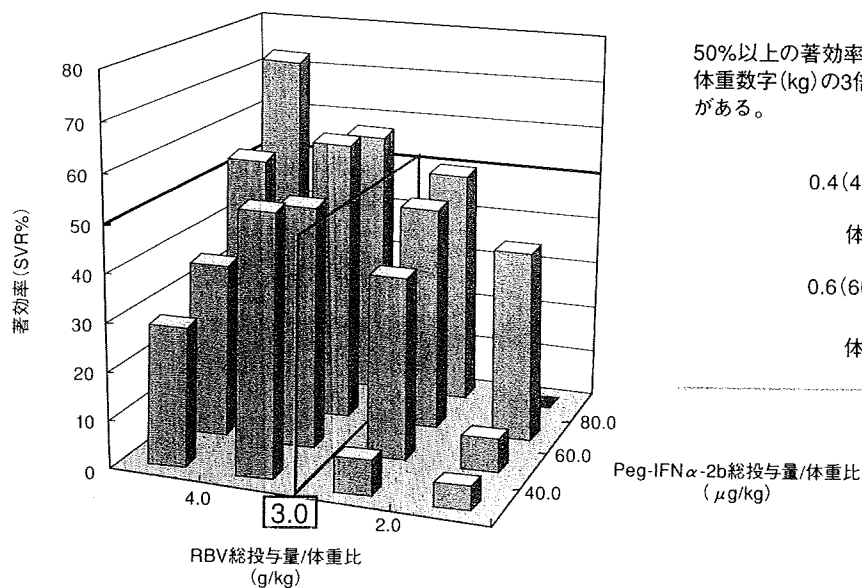
著効に関する因子に関する多変量解析では8つの因子(性、血小板数、AST値、 γ -GTP値、AFP値、Peg-IFN総投与量、RBV総投与量/体重比、慢性肝炎か肝硬変か)が有意な因子と

表1 Peg-IFN α -2b/RBV併用療法の著効にかかわる因子の検討、単変量、多変量解析結果(HCV1H群 n=603)

変数	p	単変量			多変量		
		Relative Risk	95% CI	p	Relative Risk	95% CI	
年齢(y.o.)	<59	0.004*	1.61	(1.16-2.24)	0.225	1.28	(0.86-1.90)
性	male	0.008*	1.57	(1.12-2.18)	0.033*	1.61	(1.04-2.48)
体重(kg)	≥ 60	0.526	1.11	(0.80-1.54)			
Hb(g/dL)	≥ 14.2	0.050	1.39	(1.00-1.93)			(0.75-1.66)
好中球数(/mL)	≥ 2382	0.003*	1.64	(1.18-2.28)	0.598	1.11	(1.03-2.36)
血小板数(10^4 /mL)	≥ 15	<0.001*	2.63	(1.87-3.66)	0.037*	1.56	(0.39-0.92)
AST値(IU/L)	<55	0.005*	1.60	(1.16-2.23)	0.020	0.60	
ALT値(IU/L)	<69	0.506	1.12	(0.81-1.55)			
γ -GTP値(IU/L)	<41	<0.001*	2.61	(1.87-3.66)	<0.001*	2.62	(1.66-2.85)
AFP値(ng/mL)	<6	<0.001*	3.43	(2.44-4.82)	0.006*	1.84	(1.19-2.85)
HCV RNA量(KIU/mL)	<1600	0.144	1.28	(0.92-1.77)			
Peg-IFN総投与量(μ g)	>3700	<0.001*	4.53	(3.18-6.46)	0.031*	2.04	(1.07-3.90)
Peg-IFN総投与量/体重比(μ g/kg)	>61	<0.001*	4.35	(3.06-6.19)	0.469	1.27	(0.67-2.40)
RBV総投与量(g)	>185	<0.001*	4.30	(3.03-6.11)	0.453	1.30	(0.66-2.55)
RBV総投与量/体重比(μ g/kg)	>3	<0.001*	4.49	(3.09-6.24)	0.007*	2.46	(1.28-4.73)
慢性肝炎か肝硬変か	CH	<0.001*	4.31	(2.00-9.30)	0.013*	3.04	(1.26-7.33)
治療期間(週)	>50	0.009	1.77	(1.15-2.73)	0.919	1.03	(0.61-1.72)

95% CI, 95% confidence interval : *Statistically significant.

図5 HCV1H群、Peg-IFN α -2b/RBV併用療法をおこなった603例での (Peg-IFN α -2b/RBVの総投与量/体重) 比と著効率(SVR%) との関係



50%以上の著効率を目指す為には、リバビリン総投与量を、体重数字(kg)の3倍以上のg(グラム)数以上に設定する必要がある。

$$0.4(400\text{mg}) \times 7 \times 48 = 134.4(\text{g})$$

$$\text{体重}60\text{kg} : 60 \times 3 = 180\text{g}$$

$$0.6(600\text{mg}) \times 7 \times 48 = 201.6(\text{g})$$

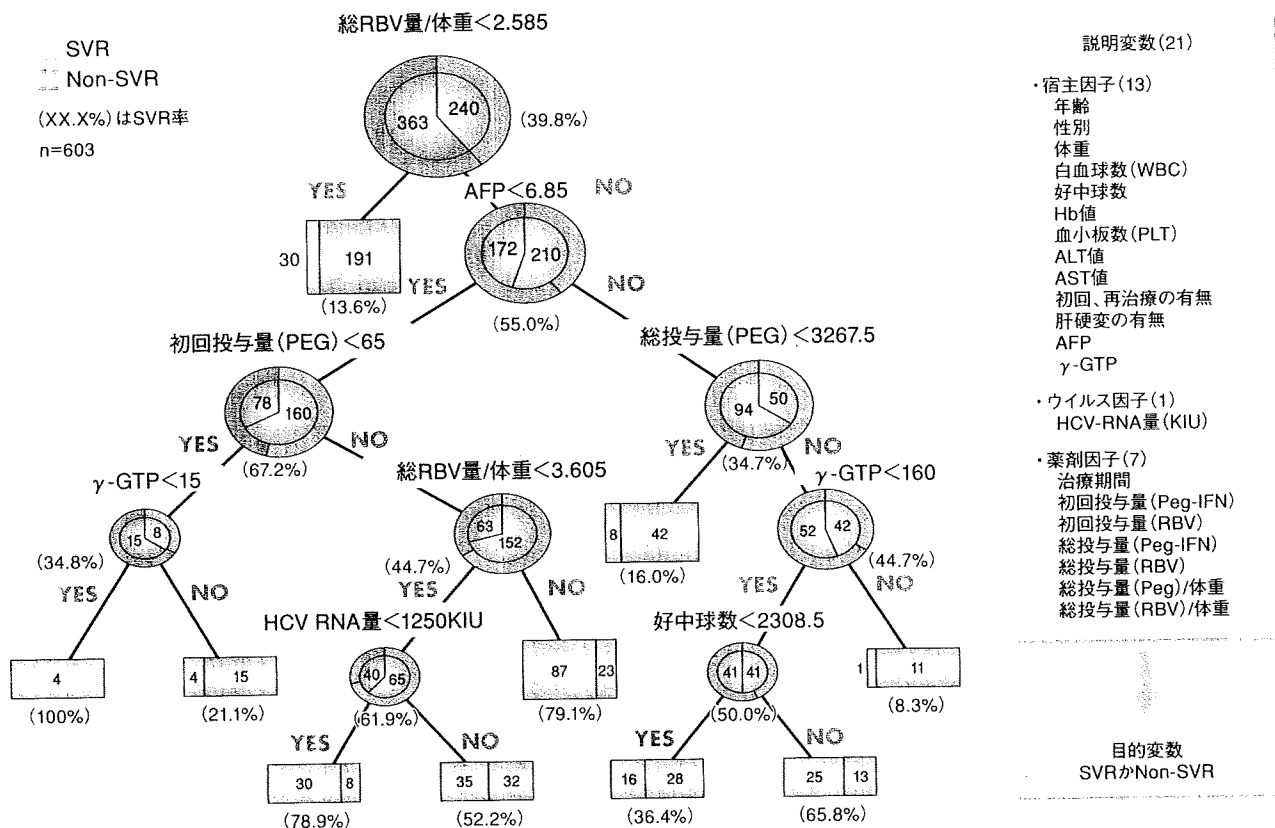
$$\text{体重}70\text{kg} : 70 \times 3 = 210\text{g}$$

して抽出された(表1)。

Peg-IFN総投与量/体重比とRBV総投与量/体重比の2因子だけでSVR率との関連を検討したところ、Peg-IFN総投与量/体重比とRBV総投与量/体重比の増加とともにSVR率の上昇が認められた。また、この検討結果からRBV総投与量/体重の値を3.0以上に設定することが50%以上のSVR率を目指すためには必要と考えられた(図5)。

一方、多変量解析に用いた同一の対象群(603例)、同一の解析項目(21項目)を用いてDm解析をおこなった。Dm解析手法の中でも決定木法という方法では、全対象者を目的変数(SVRか否か)に応じて21の説明変数の中で最も重要な因子を順に上から抽出しながら、アルゴリズムのようにして、それぞれの因子が設定した条件ごとに対象者をいくつかの群に区分していく。どの

図6 Peg-IFN2α2b/RBV併用療法の著効にかかわる因子の検討、
Dm解析決定木法による解析結果(HCV1H群 n=603)



因子が最も重要なのか、その因子の条件は具体的にどうなのか等は、全データの値、それぞれの相互関係をパソコンと解析ソフトが自動的に計算をおこなう。Dm解析(決定木法)によって得られた結果が図6である。本治療効果にはRBV総投与量/体重比が最も重要な因子であり、その値が2.585 (g/kg) 以上か未満かによって、SVR率40%の集団は、13.6%と55.0%に区分された。次にSVR率55.0%の集団は、2番目に重要な因子であるAFP値6.85ng/mLによって67.2%と34.7%の集団に区分された。3番には、初回Peg-IFN投与量やPeg-IFN総投与量が重要であることを示している。本Dm解析(決定木法)結果からは、Peg-IFNα-2b/RBV併用療法の治療成績には、薬剤投与量に関する因子が深くかかわって

おり、ある一定以上の薬剤投与量を投与することが、本治療効果の向上のために必要であることを物語っている。

結 論

1. HCV1b型高ウイルス(HCV1H) 症例に対する Peg-IFN/RBV併用療法の治療成績には、RBV総投与量/体重比の値と治療前AFP値が関与する。
2. RBV減量例においても、延長投与によりRBV総投与量/体重比の値を最低3.0以上に設定することで、血中HCV RNAの再陽性化、再燃が抑えられ、50%以上の著効率が期待できる。

〈文献〉

- 1) 八橋 弘：インターフェロンの治療効果予測—SNP
とデータマイニングを用いた解析. *肝臓* 46(10) :
599-603, 2005.

* * *

【データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究班(厚生労働科学研究班：代表研究者
八橋 弘) 研究分担者、研究協力者】

西札幌病院 大原 行雄
仙台医療センター 眞野 浩
東京病院 矢倉 道泰
横浜医療センター 小松 達司、松島 昭三
まつもと医療センター松本病院 小林 正和、古田 清
金沢医療センター 太田 肇、林 武弘、小村 卓也、関 晃裕
大阪医療センター 三田 英治、葛下 典由、外山 隆、結城 暢一
呉医療センター 高野 弘嗣、河野 博孝、榎木 慶一
岡山医療センター 山下 晴弘、大藤 嘉洋、万波 智彦
善通寺病院 林 亨
小倉医療センター 佐藤 丈顕、国吉 政美、高尾 信一郎
九州医療センター 中牟田 誠、原田 林、大橋 朋子、福嶋 伸良、藤野 達也、青柳 葉子
大分医療センター 室 豊吉、本田 浩一
国立国際医療センター国府台病院 正木 尚彦、矢野 公士
災害医療センター 林 茂樹、平田 啓一
西埼玉中央病院 竿代 丈夫、齋藤 晃
相模原病院 渡部 幸夫、中村 陽子
名古屋医療センター 島田 昌明、平嶋 昇
京都医療センター 米田 俊貴、向井 香織、川端 由梨
大阪南医療センター 肱岡 泰三
嬉野医療センター 古賀 満明、川副 広明
東京医療センター 田中 伸、高橋 正彦
米子医療センター 山本 哲夫
熊本医療センター 杉 和洋、佐藤 有紀子
別府医療センター 酒井 浩徳、鶴田 悟
西群馬病院 蒔田 富士雄
東広島医療センター 竹崎 英一
道北病院 西村 英夫
南和歌山医療センター 加藤 道夫、藤本 研治
長崎大学 中尾 一彦、宮明 寿光
久留米大学 矢野 博久
長崎医療センター 石橋 大海、阿比留 正剛、田浦 直太、長岡 進矢

討 論

【林】ありがとうございました。ご質問はございませんか。

【日野】延長投与の意義はよくわかりましたが、臨床で迷うのは4週で陰性化する症例でも48週まで延長すべきかということで、これについてはデータも十分ではないと思います。総投与量を考えると、たとえ4週で陰性化してもある一定量は投与し続けないと、先生が最後におっしゃったようなリスクを含むと解釈した方がよろしいですか。

【八橋】もちろん4週で陰性化し、RBVの投与量が少なくとも著効を示した症例はあります。しかし、再燃した症例にはRBV総投与量が少ない症例が多く、早期に陰性化したからといってRBVを安易に減量すると、RVR症例であっても再燃することがあると思います。

【日野】そうですね。例えば、24週以前に投与を中止することは考えませんが、30週以上投与した患者さんで副作用が強く発現すると「いつでも中止できますよ」とフォローすることも多いと思います。それについてはいかがですか。

【八橋】RVR症例で24週で中止を考える場合は、24週間にRBVを十分量投与すること、肝硬変症例ではないことの確認が大切です。RVRで再燃する症例は、線維化が進んでいる症例あるいは24週の間にはRBVを減量している症例だと思います。

【熊田(博)] 先生のデータの中で、副作用など何らかの理由で投与を中止した人を除いて多変量解析を行うと、総投与量と投与期間のどちら

の影響が大きいですか。

【八橋】これは副作用で中止した症例も含んでおり、先生がおっしゃるような厳密な比較データは持ちあわせていません。ただ、EVR症例の再燃、非再燃についても解析していますが、陰性化した症例の再燃を抑制するにはRBVの投与量が大切であることを確認しています。

【熊田(博)] ある先生が報告されているのですが、中止した症例は除いて、予定通りあるいは72週投与した症例を解析すると、実際には投与期間の影響が大きかったそうです。

【八橋】今後、そのような方法でも解析してみたいと思います。

【林】私達も、体重当たりの投与量は重要だと思います。みなさん、RBVを投与したくても副作用のため投与できず、投与期間を延ばしていますよね。先ほど私達のデータを示しましたが、体重kg当たりのRBVの総投与量が同じでも、やはり投与期間の違いが影響を及ぼすような印象を持っています。RBVの投与量を減らさざるを得ないため、投与期間を延長するのが実状だと思います。

【八橋】実際にはRBVを増量せずに投与量を維持しますが、投与期間を延長することで総投与量が増えて最終的に再燃が抑えられるだろうという趣旨です。

【林】ただ、体重kg当たりの総投与量は同じでも、投与期間が長い方が有効率は高いですよ。

【八橋】そうですね。

【林】また教えてください。ありがとうございました。

3 診断の流れ

I C型肝炎感染の診断

- ①HCV抗体(第3世代HCV抗体が主流となっている。スクリーニング目的に用いる)
- ②HCV-RNA(リアルタイムPCR法でウイルス血症を確認する。C型肝炎感染の確定診断である)

II 肝線維化進展度(肝癌発生リスク)の診断

- ①肝生検(ゴールドスタンダード、F0～F4に分類)
- ②各種画像検査(腹部超音波、CT、MRI)
- ③血液検査(血小板数、IV型コラーゲン値、ヒアルロン酸値)

III IFN治療効果を予測するためのウイルス検査法

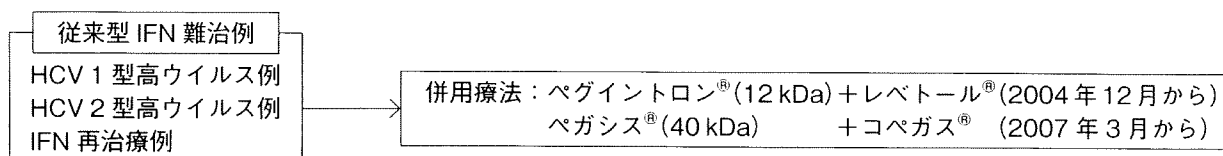
- ①ウイルス量(HCV-RNA量はリアルタイムPCR法で定量する。HCVコア抗原量は感度が高くないも、検査費用が安価である)
- ②HCV遺伝子型(保険適用検査としてはセログループ法があり、1と2に区分する。セログループ1は、HCVゲノタイプ1a、1bに相当し、セログループ2は、HCVゲノタイプ2a、2bに相当する。保険適用外検査として、PCR法でHCVゲノタイプ1a、1b、2a、2b、3型に区分する方法あり)
- ③HCV遺伝子変異(保険適用外検査で、HCVコア70.91の変異、NS5Aの変異の有無をみる)

(八橋 弘)

4 治療の概要

I ウイルス駆除を目的とした治療法

- ①従来型の IFN (IFN- α : スミフェロン[®], IFN- β : フェロン[®] など, 1992 年に承認)
- ②PEG-IFN [ペガシス[®] (40 kDa) 2003 年 12 月に, ペグイントロン[®] (12 kDa) 2004 年 12 月に承認]
- ③リバビリン (レベトール[®] 2004 年 12 月から, コペガス[®] 2007 年 3 月に承認)



II 肝炎の進展抑止を目的とした治療法

- ①ウルソ[®] (1957 年に承認, 150 mg/日, 2007 年 3 月から 600~900 mg/日投与可能に)
- ②強力ネオミノファーゲンシー[®] (1948 年に承認, 1979 年から慢性肝疾患に 40 mL/日が適用, 1994 年から 100 mL/日投与可能に)
- ③瀉血療法 (2006 年 4 月に承認, 鉄制限食も併用する)
- ④IFN 少量長期投与方法 (従来型 IFN, ペガシス[®] 単独投与)

(八橋 弘)

1 自然経過

C型肝炎の感染初期、いわゆる急性期には約半数の例が自然治癒するも、6カ月間以上感染が持続し慢性化すると、その後にHCV-RNAが自然消失して治癒することは極めてまれである。HCV持続感染者での最大の問題点は、肝癌発生のリスクが非感染者に比較してわが国では100～1,000倍、高い点にある。

I 肝線維化ステージごとにみた自然経過、発癌リスク

C型肝炎の自然経過、発癌リスクを、肝線維化ステージ(fibrosis stage; F0～F4)を指標に表現したものが図1-1である。すなわち、HCV持続感染者は、肝機能障害すなわち肝細胞の破壊と再生を繰り返しながら、F0からF1, F2, F3, F4(肝硬変)へと20～30年以上かけてゆっくり階段を上るように進展し、最終的には肝硬変を経由して肝癌が発生する。肝線維化ステージ別年間発癌率は、F0:0.5%, F1:1.5%, F2:3%, F3:5%, F4:7～8%であり、ステージ進展とともに肝発癌のリスクも上昇する。特に50歳前後に急速に肝線維化ステージが進展し、60歳を過ぎて高率に癌化する例は珍しくない。肝線維化ステージは、発癌の確率、発癌までの時間を推定する上で有用な指標であり、HCV持続感染者は可能な限り肝生検を行って発癌のリスクを把握することが望ましい。なお肝線維化ステージは、血小板数によってある程度の推定は可能である(図1-1)。

II 肝硬変への進展について

一方、C型慢性肝炎患者が全員、肝硬変、肝癌に進展するわけではないことも明らかとなっている。Poynardら¹⁾によると、C型慢性肝炎患者の33%は20年以内に肝硬変に進展するも、31%は肝硬変に進展しないか、進展するとしても50年以上の時間を要すると推定している。

III ALTの推移からみると

ALTの推移からHCV持続感染者の自然経過を3つのパターンに分類したものが、図1-2である。それぞれのパターンの頻度は、おのおのおよそ1/3ずつと考えられる。C型慢性肝炎例でのALT値は、30歳、40歳代の時期は、ALT正常値か正常値の2倍以内で推移する例が多いも、50歳前後から、ALTが大きく変動を示す例は珍しくなく、この時期に肝線維化ステージの急速な進展がみられる。ワンポイントのALT値だけで評価するのではなく、年余にわたってALT値の経過観察を行い、C型肝炎の自然経過を評価する必要がある。

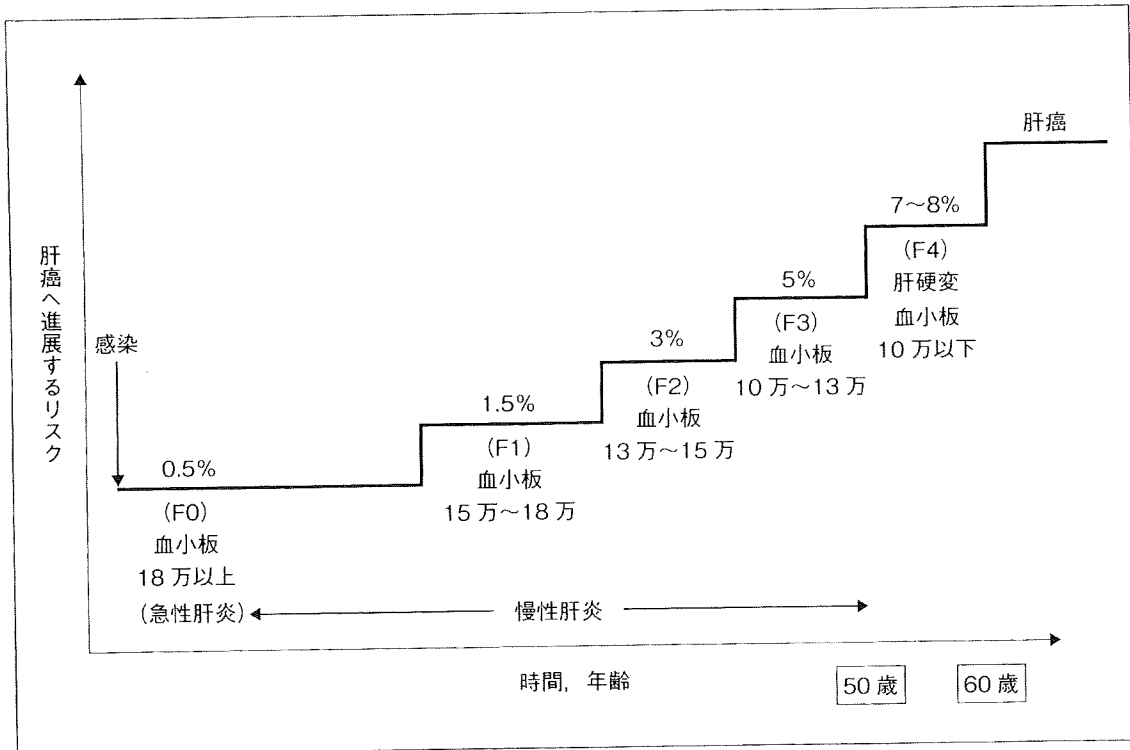


図 1-1 C型肝炎の自然経過，肝線維化ステージ(F0～F4)と年間発癌率(八橋)
 C型肝炎の進展の仕方は，40歳代前半までは緩徐でほとんど進展しない例が多いも，50歳前後に急速に肝線維化ステージが進展し肝硬変に移行し，60歳を過ぎて高率に癌化する例は珍しくない。

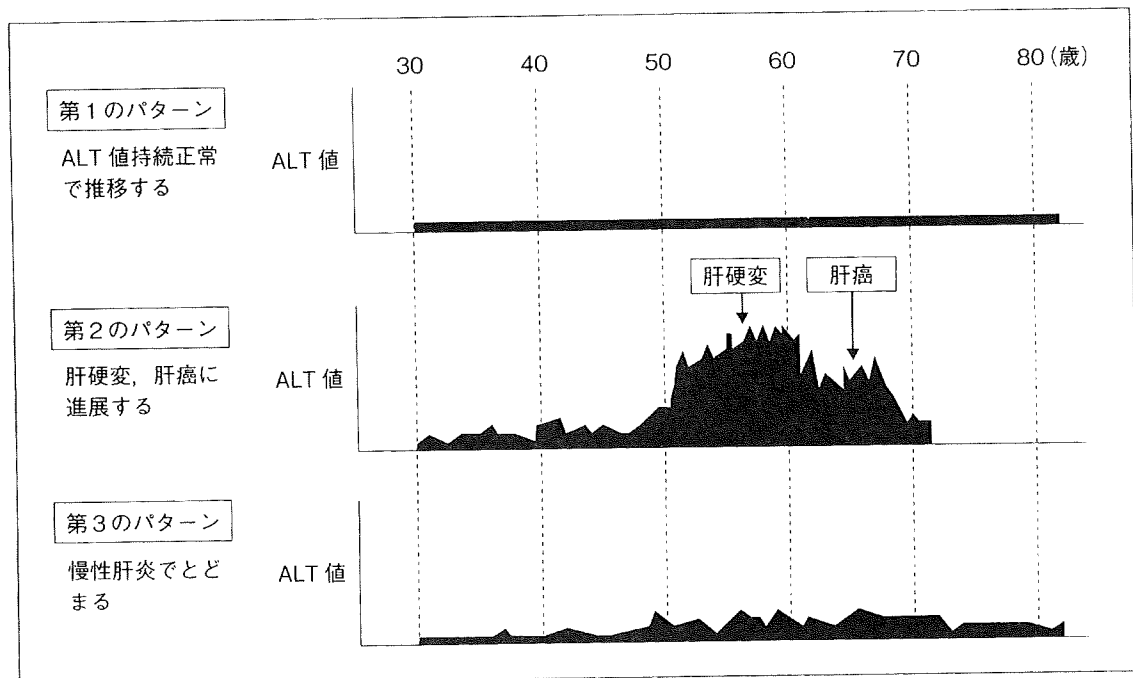


図 1-2 HCV持続感染者の自然経過とALT(GPT)値の推移(八橋)
 HCV持続感染例のALT値の推移は，上記のように大きく3つのパターンに分かれ，その頻度は，おのおの1/3ずつと考えられる。30歳，40歳代にはALT値は正常を示すも，50歳代にALT変動を示す場合も少なくないことから長期にその経過をみて評価する必要がある。

❖ 文献

- 1) Poynard T, Bedossa P, Opolon P: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997; 349: 825-832

3 高齢者

日本のC型慢性肝炎患者の多くは60歳以上の高齢者であり、ALT値異常を示す高齢のC型慢性肝炎患者の多くは、肝線維化ステージは進展し、肝癌リスクも高いことから、高齢者での抗ウイルス療法の必要性、緊急性は若年者よりも高い。しかし、これら高齢者では、PEG-IFN/リバビリン併用療法の副作用の出現頻度、その程度ともに高い一方で著効率は低いといった問題が存在する。

I IFN少量長期投与法

高齢者、肝線維化進展例、PEG-IFN/リバビリン併用療法無効例などを対象に、筆者らはIFN少量長期投与、PEG-IFN- α -2aの2~4週間に1回投与を数年前から実施している。自験例での最高年齢は80歳であるが1年以上にわたって安全に治療が継続できしており、糖尿病、腎不全、心不全、呼吸不全などの重篤な合併症のない高齢者では、IFN少量長期投与は十分可能である。IFN少量長期投与法は、ウイルス駆除を目的とせず肝線維化進展抑制、発癌抑制を目的とした治療として位置づけられる。

II 理論的な背景

その治療の理論背景は以下の2つに大別される。①IFNを抗炎症剤として用いて、ALT値の持続正常化、肝線維化進展抑制を目指す。②IFNには、細胞増殖抑制効果があり、肝癌細胞にも作用して、その増殖の抑制を目指す。IFNにはアポトーシスを誘導する、新生血管発育を抑制する、癌抑制遺伝子であるp53を誘導するといった作用がある。①を治療目標とする場合には、ALT値を指標とし、②の場合には、AFPなどの腫瘍マーカーを指標として、それぞれの治療法の効果を評価する。本治療法でALT値が低下、正常化しない例においても、AFP値は低下し正常化する場合が多く、IFNが前癌状態にある肝細胞に働きかけて肝癌の発生を抑えていることが想定される。

III 具体的投与法と治療のコツ

具体的投与法は、従来型のIFNでは通常使用量の半分から4分の1を、週2、3回投与する。PEG-IFN- α -2aも通常使用量の分量である90 μ gから4分の1の45 μ gを2~4週間に1回投与する。投与量も少なく、投与間隔も長くなることから、IFNの副作用は軽微となる一方で、薬剤の安全性も高まり、また薬剤費用の負担も軽くなるという経済的なメリットも生まれる。ウイルス駆除を治療目的としないことから、患者が治療を続けることに疲れた場合や、1、2週間の旅行に出かける場合には、躊躇することなく治療を中止することが、この治療法のコツである。休薬によって体調が戻った場合、旅行から帰った場合には治療を再開する。また従来型のIFNでは、在宅自己注射が

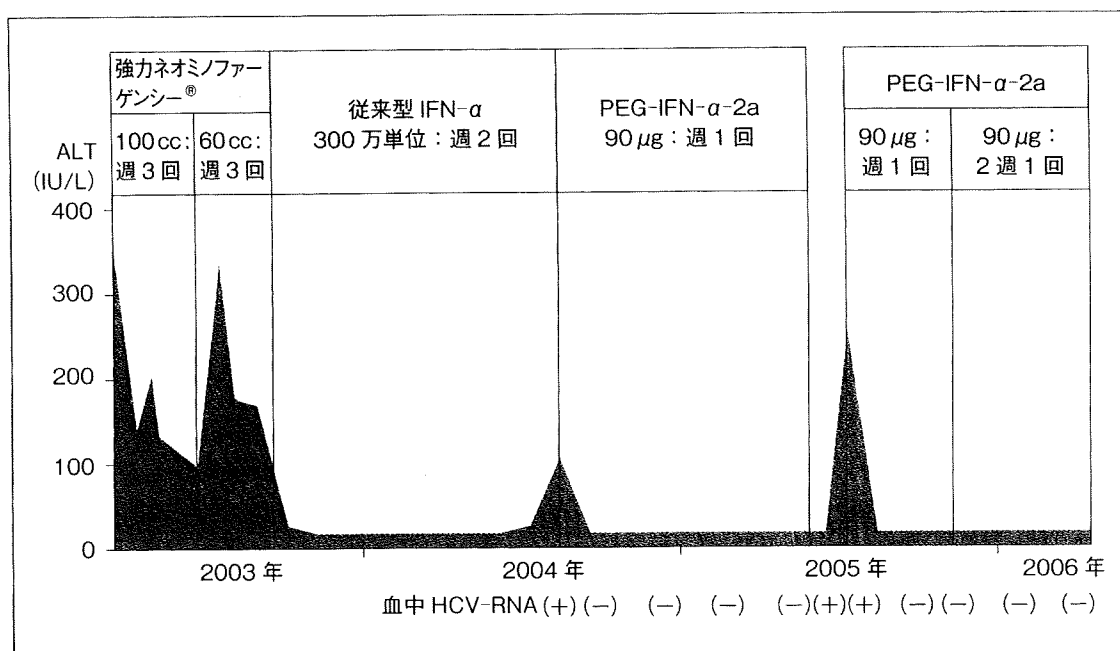


図 3-2 70歳代女性，強力ネオミノファーゲンシー®から IFN 少量長期へ移行後に，PEG-IFNを導入した例
PEG-IFN- α -2a を 2 週に 1 回使用でも ALT 値は正常化し，血中 HCV-RNA 陰性化が持続している。

2005 年 4 月に承認されている。年余にわたって治療を行うことで肝線維化の進展抑制，発癌抑止などの治療効果が期待できる。

症例 71 歳男性(図 3-2)。過去 3 回 IFN 治療歴あり。1993 年から ALT 値は持続正常の状態でも推移していたが 2002 年 12 月から突然 ALT 値が変動しはじめたため，ウルソ®と SNMC を投与するも反応不良で，SNMC の副作用によると思われる高血圧，こむら返り(偽アルドステロン症)などが出現し，患者 QOL の低下を認めた。

ALT 値の低下を目指して 2003 年 8 月から natural IFN 300 万単位週 2 回の投与を開始し，以後速やかに ALT 値は持続正常化した。

2004 年 7 月から PEG-IFN- α -2a 90 μ g 週 1 回投与に切り替え，ALT 値の持続正常化，血中 HCV-RNA 持続陰性化が得られていた。

2005 年 6 月に一時投与を中止するも，その 2 カ月後に肝炎が再燃したため 2005 年 9 月から PEG-IFN- α -2a 90 μ g 週 1 回投与を再開した。

2005 年 11 月からは PEG-IFN- α -2a 週 1 回投与から 2 週間に 1 回投与と薬剤投与期間を延長したが，以後 ALT 値の正常化，血中 HCV-RNA 陰性化が持続している。

(八橋 弘)

4 ペガシス® 単独投与による治療

PEG-IFN- α -2a(ペガシス®)は、C型慢性肝炎に対して単剤投与が可能な唯一のPEG-IFNであり、1回投与量としては180 μ gと90 μ gの2つの製剤がある。IFNに40kDaのメトキシポリエチレングリコールが結合することで、血中濃度が持続する。血中消失半減期が33~43時間と、従来のIFNと比較して10倍以上に延長している。

ウイルス駆除目的で使用する場合は、単独投与でもウイルス駆除が期待できるHCV2型や低ウイルス症例で適応がある。発癌抑止、肝炎の進展抑制を目的とする場合には、1回投与量を減らすか、投与間隔を週1回から2~4週に1回と空けて投与することが多い。

症例① 60歳代女性(図5-5)。HCVの型はHCV2a型、ウイルス量は53KIUでIFN治療に感受性のある群に属する。PEG-IFN- α -2a 90 μ gの量で投与を開始し、治療2週目には血中HCV-RNAは検出感度以下となった。PEG-IFN- α -2a 48週間の投与期間中ALT値は異常値が持続するも、治療終了後にはALT値は速やかに低下、正常化した。48週間の治療期間中、解熱鎮痛剤の投与は、発熱のために投与初期の2週間の期間に投与の翌日に1回ずつ服用しただけであり、それ以後は発熱、倦怠感、食欲不振などのいわゆるインフルエンザ症状はみられなかった。

症例② 60歳代女性(図5-6)。1996年に肝癌に対してエタノール注入療法を施行するも以後再発なし。治療前の2004年9月の時点での採血ではHCVの

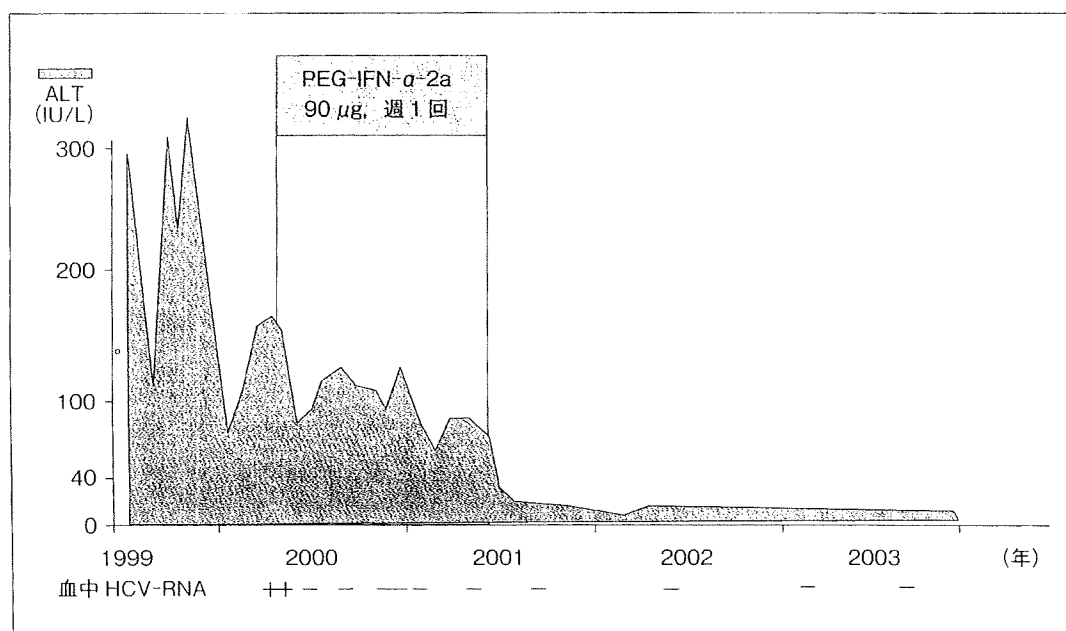


図5-5 60歳代女性。治療前はHCV2a型、53KIU/mL、PEG-IFN- α -2a(ペガシス®)投与で著効となった一例

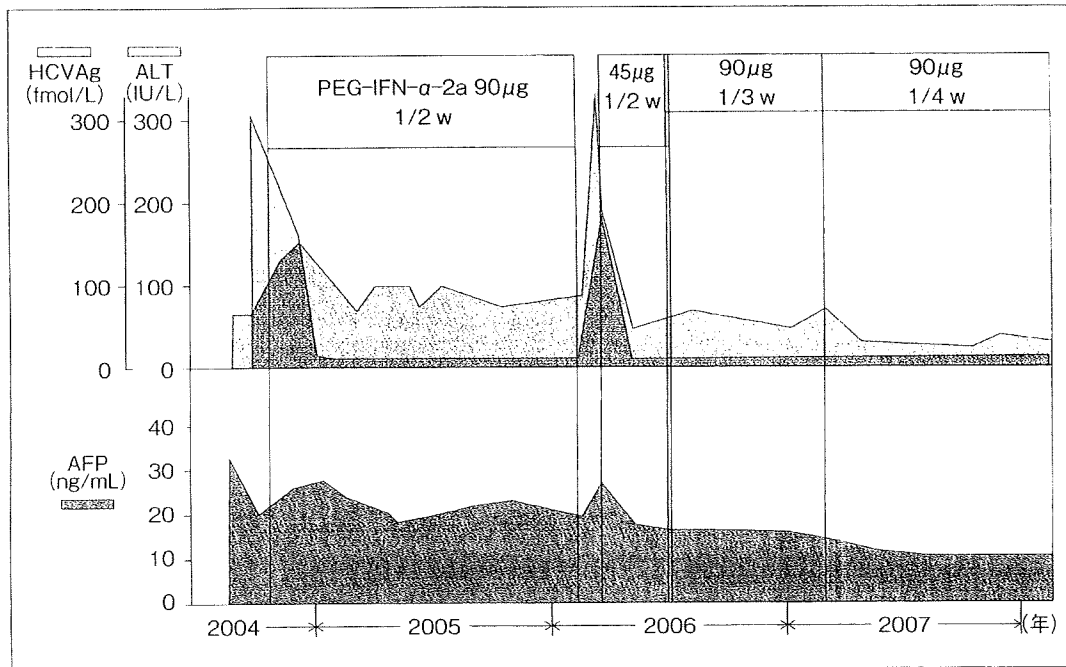


図 5-6 60 歳代女性

1996年に肝癌に対してエタノール注入療法施行。2004年9月の時点での採血でHCV1b、340 KIU。過去にIFN治療歴3回あり。PEG-IFN- α -2a 90 μ gを2週間に1回(1/2w)、3週間に1回(1/3w)、4週間に1回(1/4w)と投与間隔を延長してもALT値とAFP値はともに低下している。

型はHCV1b、ウイルス量は340 KIUといわゆるIFN難治例に属する。過去に従来型IFNでの治療歴が3回あるも、3回とも倦怠感が強く、3カ月間以上の長期投与には至っていない。肝生検は施行していないも各種画像診断所見からは、肝線維化の進展度はF4、肝硬変と診断した。患者本人から、肝癌治療後で既に肝硬変に進展し肝疾患の根治は困難であること、過去のIFN治療時の副作用経験を踏まえて、ウイルス排除ではなく発癌抑止目的でのIFN少量長期投与希望の申し出があった。

外来にてPEG-IFN- α -2a 90 μ gの投与を開始し、以後2週間間隔で15カ月間投与を継続した。この間ALT値は正常化することなく異常値が持続するも、HCVコア抗原値は20 fmol/L以下で推移した。休薬したところ、ALT値、HCVコア抗原値ともに上昇を示したことから、PEG-IFN- α -2a 45 μ gの量で再開始した。以後PEG-IFN- α -2a 90 μ gを3週間に1回、4週間に1回と投与間隔を延長するも、HCVコア抗原値は20 fmol/L以下で推移し、ALT値に関しては、投与間隔を延長した方がより低い値を示した。AFP値も3年以上のPEG-IFN- α -2aの投与でより低い値を示し、肝癌の再発も認めていない。PEG-IFN- α -2aの少量長期投与では、投与量、投与間隔を調節しながら、個々の患者に合った投与方法を見いだすことが大切である。

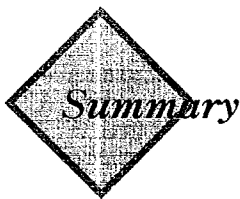
(八橋 弘)

特集・C型肝炎 難治例の治療をどう行うか—治療効果の向上を目指して—

C型肝炎治療の基本と実際

抗ウイルス療法—その効果と進め方

八橋 弘*



C型肝炎の抗ウイルス治療の基本薬剤はインターフェロン (IFN) であり、従来型 IFN と血中濃度が1週間以上持続するペグインターフェロン (Peg-IFN) の2種類がある。一方、IFN 治療効果を高める内服の抗ウイルス剤としてリバビリンがあり、難治例である HCV 1型高ウイルス症例や HCV 2型高ウイルス症例では、PegIFN とリバビリンの併用療法が主流となっている。

Key Words

C型肝炎/IFN 治療/リバビリン/ペグインターフェロン

はじめに

本項では、C型肝炎インターフェロン (IFN) 治療に関する基本事項について概説する。

各種治療薬剤

1. 従来型 IFN

C型慢性肝炎の治療に用いる従来型 IFN は α IFN と β IFN の2種類に大別される。 α IFN は筋肉内投与で2週間連日その後週3回の間歇投与22週間の24週間投与、 β IFN は点滴ないし静注で6~8週間の連日投与方法ないし週3回の間歇投与方法が、標準的な投与方法である。

従来型 IFN 単独24週間投与方法の著効率は、HCV 感染者全体の約30%と低率である。よって抗ウイルス効果が強いペグインターフェロン/リバビリン (PegIFN/RBV) 併用療法がC型慢性肝炎の標準的治療法となった現在、従来型 IFN 単独治療法の適応は、低ウイルス群やセログループ2 (HCV 2a, HCV 2b) に限定される。これらの対象者では、従来型 IFN 単独治療法でも50~70%において著効が期待できる。一方、HCV 1b型高ウイルス群は IFN 難治例であり、従来型 IFN 単独治療法での著効率は10%未満であることから PegIFN/RBV 併用療法が第一選択となる。なお β IFN と天然型 α IFN は、ウイルスの型、量での制限はあるも C型代償性肝硬変症例に対して一部保険適用となっている。

*長崎医療センター臨床研究センター治療研究部長

2. リバビリルン (RBV)

リバビリルン (RBV) は核酸誘導体で、1970年頃から黄熱病やデング熱などの内服の抗ウイルス剤として使用されてきたが、1990年頃からC型肝炎の治療に試みられるようになった。単剤ではALT値の改善効果のみでウイルス排除効果はみられないが、IFNとの併用により著明な抗ウイルス効果、排除効果を示すことが明らかとなっている。現在、RBV製剤としては、レベトール®とコペガス®の2種類がある。成分は同じだが、前者はカプセルで後者は錠剤であり、また前者はPegIFN- α 2b (ペグイントロン®) と後者はPegIFN- α 2a (ペガシス®) と併用することが定められている。

RBVの主な副作用は、貧血と消化器症状(食欲不振、口内炎)であり、症例によっては、ヘモグロビン値で6~8 g/dLの低下をきたす場合がある。概して60歳以上の例で貧血の副作用が強く出現することから、高齢者でのRBVとの併用療法の適応は慎重に考えるべきである。またRBVは催奇形性を示すことが明らかとなっており、生殖可能な治療対象者では治療中、治療終了6ヵ月間、本人以外にパートナーも完全に避妊処置を行う必要がある。

3. ペグインターフェロン (PegIFN)

IFNの遊離アミノ基にメトキシポリエチレングリコールを結合されたものがペグインターフェロン (PegIFN) である。40 KDの分岐メトキシポリエチレングリコール1分子を共有結合させたPegIFN- α 2a (ペガシス®) と12 KDの単鎖メトキシポリエチレングリコールを1:1でウレタン結合させたPegIFN- α 2b (ペグイントロン®) の2種類がある(図1)。メトキシポリエチレングリコー

ルによって高分子化されたIFNは、投与皮下組織からの血中移行性を低下させることで、血中濃度が持続し、従来のIFNと比較して半減期が10倍以上に延長する。週1回の投与でIFN血中濃度、抗ウイルス効果が持続する(図1)。

PegIFNの単独投与は、PegIFN- α 2a (ペガシス®) が2003年12月に保険診療で承認された。ペガシス®は180 μ g と90 μ g の2種類があり、通常は180 μ g で治療を開始し、血球数減少がみられた場合には表1の減量基準にしたがって90 μ g に調整する。

ペガシス®単独投与は週1回48本、48週間投与が基本であり、従来型のIFNと比較して抗ウイルス効果は良く、HCV 1b型高ウイルス群を除くと70~80%の著効率であることから、低ウイルス群やHCV 2型の例でRBVが適さない例に用いられている。注意事項としては、ペガシス®の単独投与例、ペガシス®/コペガス®併用投与例ともに、治療中の急激な血小板数の減少が稀ながら報告されている。よって治療期間中は、必ず採血で血球数を確認した上で投与を行うことが義務づけられている。

ペグインターフェロン/リバビリルン (PegIFN/RBV) 併用療法の実際

現在、C型慢性肝炎治療の主流は、週1回の投与で抗ウイルス活性が持続するPegIFNと内服の抗ウイルス剤であるRBVを併用するPegIFN/RBV併用療法が主流となっている。いわゆるIFN難治例と言われるHCV 1b型高ウイルス群に対する治療成績は、従来型のIFNの24週間投与では10%に満たない著効率(ウイルス駆除率)であったが、PegIFN/RBV併用療法48週間投与での著効率は50~60%にまで上昇している。現在、