

そこが知りたい C型肝炎のベスト治療

インターフェロンを中心に

編集 銭谷幹男
八橋 弘
柴田 実

医学書院

11 高齢者・合併症症例のインフォームド・コンセント

I 背景

C型慢性肝炎に対する根治的治療としてPEG-IFN/リバビリン併用療法が第1選択となり、高齢者や合併症を持つ症例にも積極的に治療が行われる時代となった現在、いくつかの問題が浮き上がり上がってきた。治療効果が飛躍的に向上した反面、副反応による脱落や治療を要するような副作用も見過ごすことのできない頻度で出現するようになってきた。本項では、これまでの高齢者に対する成績と副反応による脱落率をまとめ、どのようなインフォームド・コンセント(IC)を行うべきかを述べていきたい。

II 治療成績

難治例とされる1b型、高ウイルスの症例における全体での完全著効率は50%弱という成績がある。ところが、この成績には年齢、性別により大きな差があることが分かってきた。図1-15に示すように男性においては、年齢による治癒率の差が認められないものの、女性では60歳を超えるとかなり低率となっていることが分かる。治療完遂例を対象とした図1-15右側の結果の通り、これは高齢者や女性に脱落や減量例が多いわけではないことを示している。

III 副反応と脱落率

副反応の出現頻度は年齢とともに上昇し、図1-16に示すように脱落率も高くなることが分かる。特に最近治療を行うことが増えてきた70歳代ではその傾向が著明である。

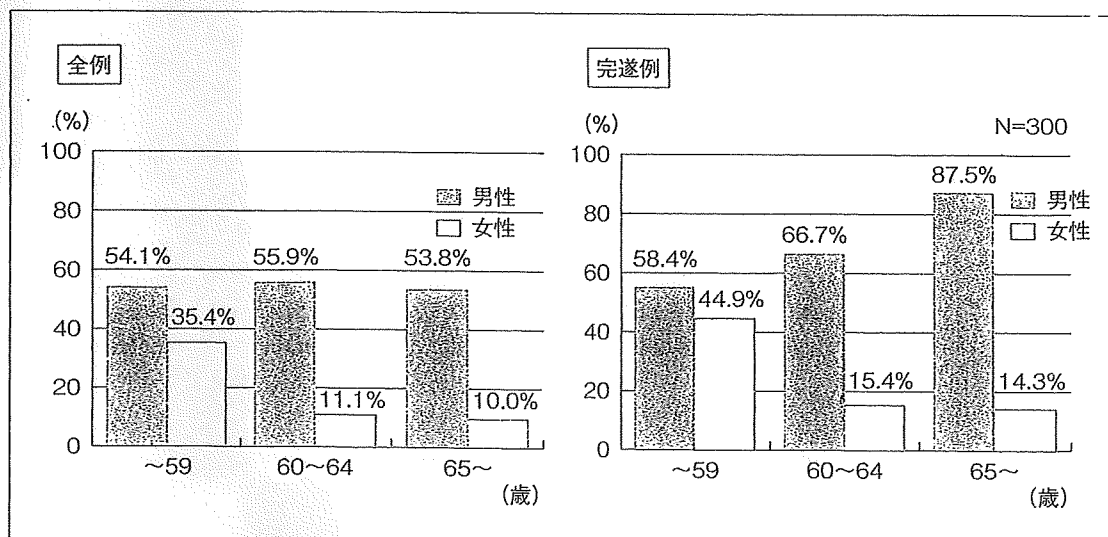


図1-15 ゲノタイプ1型、48週投与例の男女別、年齢別の治癒率

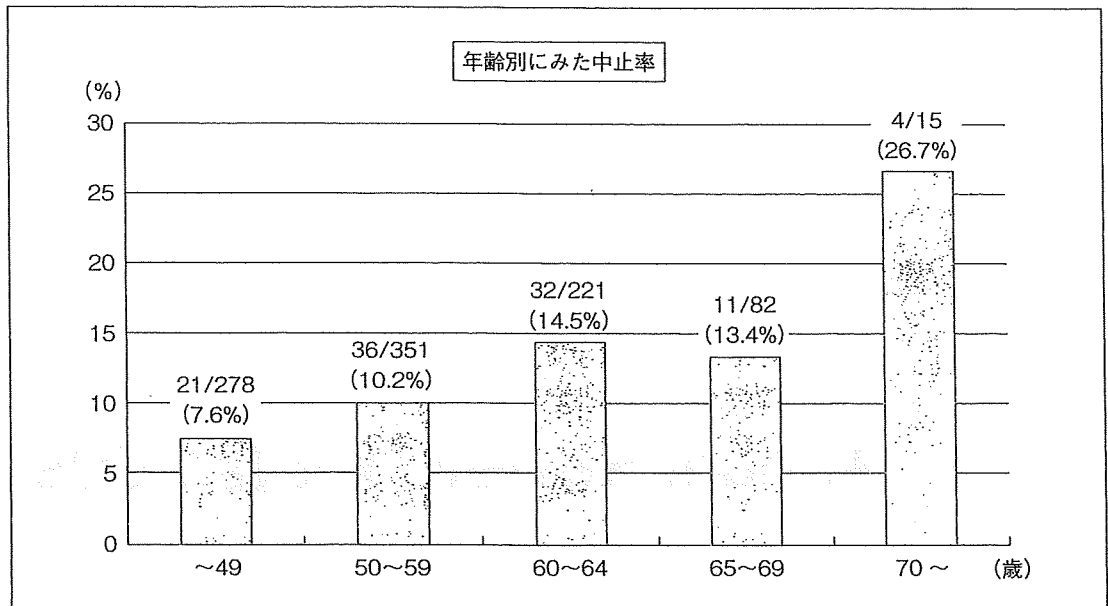


図 1-16 PEG-IFN/リバビリン併用療法を中止した 104 例について

IV IC について

昨今の C 型肝炎に対する意識の高まりを受けて、IFN 治療を希望され受診する患者数は増加している。特にその中でも高齢者が発癌抑制目的に IFN 治療を希望される例が多くなり、避けて通れないのが現状である。ところが、前述したように高齢者は著効率が低く、しかも脱落率が高いためこれまでの成績を十分に説明した上で同意をとって治療に臨むべきだと考える。また、再燃例については著効が得られなかった要因を分析し、次は何を目指すのかを明確にすることである。さまざまな因子の解析により、治療前から効果予測ができる時代になってきており¹⁾、また発癌についてもそのリスクが分かっている²⁾。この辺りを詳細に話すことで患者自身が納得し目標を見据えた治療を行うことが肝要である。高齢者に対する IFN 治療に当たっては、可能な限り効果予測を行い、安全で効率のよい治療を選択すべきである。危険を伴う治療効果の向上にのみとられず、個々に合った治療を行うことが一番のポイントであることを時間をかけて十分に説明するよう心がけるべきである。

❖ 文献

- 1) 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
- 2) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. Hepatology 2007; 46: 1357-1364

(鈴木義之)

Annual Review 消化器 2009

2009年1月30日発行

中外医学社

4. C型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 治療と新規抗ウイルス治療薬の開発状況

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学講師 平松直樹

同 消化器内科学 小瀬嗣子

同 教授 林 紀夫

key words chronic hepatitis C, peginterferon plus ribavirin, treatment duration, protease inhibitor, polymerase inhibitor

動 向

C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン (IFN) 単独療法の時代から、IFN徐放剤であるペグインターフェロン pegylated interferon (Peg-IFN) と経口抗ウイルス薬であるリバビリン ribavirinの併用療法が標準的な治療法となつて、治療効果は飛躍的に向上した¹⁻¹²⁾。しかし、依然、難治性である genotype 1型高ウイルス量症例における Peg-IFN/ribavirin 併用療法の著効率は約50%と低率であるなど問題点を残している。

最近のC型肝炎に対する治療では、さらなる治療効果向上を目指して、治療開始後のウイルスの反応性によって治療期間を変更する試み¹³⁻²²⁾や、新薬 (protease阻害剤²³⁻³³⁾, polymerase阻害剤³⁴⁻³⁸⁾の開発などが行われている。また、治療効果に影響を及ぼす因子として、薬剤投与量との関連が検討されている³⁹⁻⁴⁶⁾。治療効果予測では、HCV遺伝子解析⁴⁷⁻⁵⁰⁾やHCVに対する自然免疫マーカー^{51,52)}などの解析が進んでいる。

A. Peg-IFN/ribavirin 併用療法

欧米における大規模臨床試験の結果、初回治療

のC型肝炎に対する Peg-IFN/ribavirin 併用療法の著効率は、genotype 1型では42～52% (48週投与)⁵⁻⁷⁾, genotype 2/3型では81～84% (24週投与)^{7,8)}と報告されている。わが国でも、全国臨床試験⁹⁻¹²⁾の後、2004年に genotype 1型高ウイルス量に対する Peg-IFN/ribavirin (600～1000mg/日) 48週併用療法が、2005年に genotype 1型高ウイルス量以外に対する Peg-IFN/ribavirin (600～800mg/日) 24週併用療法が保険適応となり、一般臨床で広く用いられている。

1. 治療への反応性と最適な治療期間

最近では、治療前の genotype と HCV-RNA 量による画一された治療法から、個々の症例における治療への反応性などにより治療期間を設定する試みが行われている¹³⁻²²⁾。

a. genotype 1型 (長期投与と RVR に対する24週投与)

Genotype 1型では、標準治療である Peg-IFN/ribavirin 48週併用投与を施行しても約30%の症例では治療後にウイルスが再燃する。この再燃率を低下させるために、治療期間の延長¹³⁻¹⁶⁾が試みられている。

長期投与による治療効果について、Bergら¹³⁾は、genotype 1型C型慢性肝炎455例において、Peg-IFN α 2a 180 μ g/週とribavirin 800mg/日を48週投与する群(230例)と72週投与する群(225例)に分けて検討している。全症例においては、治療終了時のウイルス陰性化および著効率がそれぞれ、48週投与群で71%、53%、72週投与群で63%、54%と差を認めなかったが、治療開始12週時のウイルス陰性化(early viral response; EVR)が得られなかった症例における著効率は、48週投与群で17%であるのに対し、72週投与群では29%と有意に高率であったと報告した。

Sanchez-Tapiasら¹⁴⁾は、Peg-IFN α 2a 180 μ g/週とribavirin 800mg/日を投与し、治療開始4週時のウイルス陰性化(rapid viral response; RVR)が得られなかったgenotype 1型C型慢性肝炎291例を、48週投与群(149例)と72週投与群(142例)に無作為に割り付けた結果、治療終了時のウイルス陰性化は48週投与群58%、72週投与群62%と差を認めなかったが、著効率は48週投与群の28%に比し、72週投与群では44%と有意に高率であったと報告した。以上の報告は、genotype 1型でウイルス陰性化の遅い症例において72週投与が有用であることを示しており、治療開始後のウイルス陰性化時期を考慮した治療期間(48週あるいは72週)の決定が治療効果向上のために重要であると考えられる。

一方、retrospectiveな解析によりRVRが得られた症例における24週短期投与の有用性が報告された⁵³⁾ことを受けて、prospective studyによる短期投与の有効性評価が行われた¹⁶⁻¹⁹⁾。Mangiaら¹⁶⁾は、初回投与のgenotype 1型C型慢性肝炎936例に対してHCV-RNA陰性化時期別に治療期間を設定し、RVRが得られた185例を24週投与群(62例)と48週投与群(123例)に分けて検討した。この結果、低ウイルス量(HCV-RNA < 400KIU/ml)症例における著効率は、24

週投与群で83%、48週投与群で84%と差を認めなかったが、高ウイルス量(HCV-RNA $\geq$ 400KIU/ml)症例では、有意差は認めないものの、24週投与群で73%と、48週投与群の87%に比し低率であったと報告した。また、Yuら¹⁷⁾は、初回投与のgenotype 1型C型慢性肝炎200例を、Peg-IFN α 2a 180 μ g/週とribavirin 1000~1200mg/日を24週投与する群と48週投与する群に1:1に割り付けて検討した結果、RVR例(87例)においても、24週投与群の著効率が48週投与群に比し低率であったが(89% vs 100%, $p = 0.06$)、RVRのうち低ウイルス量(HCV-RNA < 400KIU/ml)症例では、24週投与群でも96%の著効が得られ、48週投与群の著効率100%と比べて遜色ない結果であったと報告している。これらは、genotype 1型において、早期治療効果(RVR)が得られた場合でも、短期投与は治療前低ウイルス量症例に限るべきであり、高ウイルス量(HCV-RNA $\geq$ 400KIU/ml)症例では、標準投与期間である48週投与が妥当であることを示している。

b. genotype 2/3型(12~16週投与)

Genotype 2/3型では、pilot studyにおいてRVR例に対する短期投与(12~16週)の有用性が報告され⁵⁴⁻⁵⁶⁾、その後、大規模臨床試験による短期投与の有効性評価が行われた²⁰⁻²²⁾。Shiffmanら²⁰⁾は、初回治療のgenotype 2/3型C型慢性肝炎1469例を、Peg-IFN α 2a 180 μ g/週とribavirin 800mg/日を16週投与する群(736例)と24週投与する群(733例)に分けて検討し、全症例における著効率は、16週投与群62%、24週投与群70%であり($p < 0.001$)、RVR例においても、16週投与群79%、24週投与群85%($p = 0.02$)と、いずれにおいても24週投与で有意に著効率が高いことを報告した。また、Dalgardら²¹⁾は、初回治療のgenotype 2/3型C型慢性肝炎において、Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/週と

ribavirin 800~1400mg/日を投与し、RVRが得られた症例を14週投与群(148例)と24週投与群(150例)に無作為に割り付けた結果、著効率は14週投与群の81%に比し、24週投与群では91%と有意に高率であったと報告した($p=0.02$)。これらは、genotype2/3型について、早期治療効果の有無にかかわらず、短期投与より標準投与期間である24週投与において治療効果が高いことを示している。ただし、前述の通り、genotype1型におけるRVRやEVRが得られなかった症例に対する72週投与の著効率は、48週投与に比し、6~7割向上するのに対し、genotype2/3型のRVRが得られた群に対する24週投与では、短期投与(12~16週投与)に比し、約1割の著効率改善が得られる程度であることを念頭に置く必要があり、副作用の程度いかんでは短期の治療終了も考慮されるべきである。

2. 治療効果に寄与する因子

a. 薬剤投与量

薬剤投与量について、McHutchisonら⁵⁷⁾は、著効を得るためには予定投与期間の80%以上投与し、さらにPeg-IFN、ribavirinともに80%以上の投与量を維持することが重要であると報告した。その後、Peg-IFNとribavirinそれぞれの薬剤服用率と治療効果について多くの検討がなされてきた³⁹⁻⁴⁶⁾。

Friedら⁴⁶⁾は、初回治療のgenotype1型高ウイルス量(HCV-RNA>800KIU/ml)のC型慢性肝炎188例を、Peg-IFN α 2aを180 μ g/週もしくは270 μ g/週、ribavirinを1200mg/日もしくは1600mg/週投与する4群に振り分け、両剤の薬剤投与量と治療効果との関連について検討している。Peg-IFN α 2a 270 μ g/週群のHCV-RNA減少率は、ribavirin量にかかわらず、Peg-IFN α 2a 180 μ g/週群に比し有意に大きく、またPeg-IFN α 2a 270 μ g/週+ribavirin 1600mg/日群で

は、治療中止例が47例中17例(36%)と高率であったものの、著効率は全症例で47%(22/47)、治療完遂例で73%(22/30)といずれも4群の中で最も高率であったと報告した。

Shiffmanら⁴²⁾は、初回治療のgenotype1/3型C型慢性肝炎150例に対し、Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/週に併用するribavirinを、標準投与(13.3mg/kg/日)群、標準投与(13.3mg/kg/日)+Epoetin-alfa(EPO)併用群、高用量投与(15.2mg/kg/日)+EPO併用群の3群に割り付けて検討している。この結果、治療後再燃率がribavirin標準投与群の38%と比較し、ribavirin高用量群では8%と有意に低下し、ribavirinが治療後再燃抑制に重要であることを示した。

以上の結果は、Peg-IFN高用量投与によってHCV-RNAが早期に低下し、またribavirin高用量投与により治療後の再燃が抑制されることを示している。

b. 治療効果予測(HCV遺伝子変異、自然免疫マーカー)

治療効果に寄与する因子について、ウイルス因子(HCV core領域^{47,48)}やNS5A⁵⁰⁾のアミノ酸塩基配列変異)ならびに患者因子(宿主の免疫応答^{51,52)})から検討されている。

Akutaら^{47,48)}は、genotype1型高ウイルス量(HCV-RNA $\geq$ 100KIU/ml)のC型慢性肝炎160例に対し、Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/週とribavirin 600~1000mg/日を48週間投与し、治療効果に寄与する因子について解析を行った。この結果、治療早期(4週、12週)および治療終了時のHCV-RNA陰性化、著効率には、HCV core領域の70番、91番のアミノ酸変異が独立因子として関連し、同部位の変異がみられる症例では治療効果が劣ることを報告した。また、Hottaら⁵⁰⁾はNS5A領域のアミノ酸変異について、NS5AのV3およびpre-V3領域(2334~2379番)のアミノ酸変異と治療効果について検討し、同部位のアミ

ノ酸変異数が6個以上である場合や、2360番、2378番のアミノ酸変異がみられると、早期にHCV-RNA減少が得られ、著効が得られやすいことを報告した。

一方、Asahinaら⁵¹⁾は、HCV感染において、細胞質内でウイルスを認識し、IFN産生シグナルを活性化しウイルス排除に働く細胞質内RNAヘリカーゼによる自然免疫応答システムに着目し、Peg-IFN/ribavirin併用療法の治療効果との関連について検討した。治療前肝組織中において、ウイルスの二重鎖RNAを認識するretinoic acid-inducible gene I (RIG-I)、アダプター因子として結合するcaspase-recruiting domain adaptor inducing IFN- β (Cardif)、さらにこれらに対して抑制的に働くring-finger protein 125 (RNF125)などの遺伝子発現を検討した結果、Peg-IFN/ribavirin併用療法でHCV-RNA陰性化が得られない無効例では、RIG-Iは高発現し、逆にCardifやRNF125は低発現であり、治療前のRIG-I/CardifあるいはRIG-I/RNF125発現比は、治療前の無効予測に有用であると報告した。

以上の報告は、治療開始前に治療効果を予測することから、効果の得られやすい患者群、得られにくい患者群の囲い込みに有用であると考えられる。

B. 新規抗ウイルス薬の開発状況

C型慢性肝炎に対する新たな治療薬として、抗ウイルス作用の増強を目的とした新しいIFN製剤⁵⁸⁾、ribavirinのプロドラッグ⁵⁹⁾のほか、HCV選択的抗ウイルス剤であるprotease阻害剤²³⁻³³⁾、polymerase阻害剤³⁴⁻³⁸⁾などがあり、さらに免疫賦活作用の増強を目的とした各種薬剤⁶⁰⁻⁶⁴⁾が開発中である(表1)。

1. Protease 阻害剤

HCVは肝細胞に進入すると3000アミノ酸からなるウイルスのpolyproteinを合成し、このpolyproteinはウイルスおよび宿主のproteaseにより10種類のpolypeptideに切断される。これらのウイルス蛋白の一つが非構造型蛋白NS3で、serine protease活性を有しHCVの増殖に重要な役割を果たしている。NS3 serine protease阻害剤は、protease活性部位に結合することにより酵素活性を阻害し、ウイルス増殖を直接抑制する作用がある。NS3 protease阻害剤の開発では、当初、BILN2061 (Ciluprevir) 2日間投与において2~3log₁₀のHCV-RNA減少を認めると報告された^{65,66)}が、心毒性により開発が中止となり、現在のところ主な開発中の薬剤として、VX-950

表1. 現在開発中の新規抗ウイルス薬

抗ウイルス作用の増強	HCV選択的抗ウイルス剤	Protease阻害剤
		VX-950 (Telaprevir)
		SCH503034 (Boceprevir)
		TMC435350
免疫賦活作用の増強	IFN製剤	Polymerase阻害剤
		R1626, R7128, NM283
	Ribavirin製剤	Alb-interferon- α 2b (Albupharm)
		Taribavirin
	TLRアゴニスト	TLR9アゴニスト (CPG10101)
		TLR7アゴニスト (Isatorbine, ANA975)
免疫賦活作用の増強	その他	HCVワクチン (IC41)
		免疫修飾剤

(Telaprevir)²³⁻³⁰⁾, SCH503034 (Boceprevir)^{31,32)}, TMC435350³³⁾ などがあげられる。

a. Protease阻害剤単独投与

TelaprevirのC型慢性肝炎に対する第Ib相試験²³⁾は、genotype 1型(HCV RNA $\geq$ 100KIU/ml)の28例(うち23例は前治療無効例)を対象として、450mg $\times$ 8時間毎、1250mg $\times$ 12時間毎、750mg $\times$ 8時間毎の3群比較(14日投与)が行われた。この結果、全例において2log₁₀IU/ml以上、約9割(26/28)に3log₁₀IU/ml以上、最も効果の高かった750mg投与群では、4.4log₁₀IU/ml(中央値)のHCV-RNA量減少を認め、transaminase値も投与終了時点で全例低下を認めた。しかし、高率に変異ウイルスが出現することも報告されており²⁴⁾、各症例の治療前ならびに治療終了時の血清サンプルから抽出された各々約80クローンのHCV-RNAについて、NS3領域のN末端543塩基(181アミノ酸)の変異が解析された結果、治療終了時点で4カ所(36, 54, 155, 156)のアミノ酸変異が同定された。最も頻度の高い変異パターンは、V36A/M, T54A, R155K/T, A156V/T/Sのsingle mutationと36+155, 36+156のdouble mutationであった。このうち、軽度薬剤耐性(野生株の25倍未満)はV36A/M, T54A, R155K/T, A156S変異株にみられ、高度薬剤耐性(野生株の60倍超)はA156V/T, 36+155, 36+156に認められた。

b. Protease阻害剤, Peg-IFNの2剤併用投与

Telaprevirは強い抗ウイルス活性を有するが、早期に薬剤耐性変異が生じ、抗ウイルス効果が減弱することから、単独療法では完全なウイルス排除は期待できないものと考えられ、Peg-IFNやribavirinとの併用試験が行われている。初回治療のgenotype 1型C型慢性肝炎20例に対する、Telaprevir 750mg $\times$ 8時間毎単独投与群(n=8)、

Peg-IFN α 2a 180 μ g/週単独投与群(n=4)、ならびに両剤併用群(n=8)の第Ib相無作為比較試験^{25,26)}では、14日間投与のHCV-RNA平均減少量はPeg-IFN α 2a単独群で1.09log₁₀IU/mlであったのに対し、Telaprevir単独群では3.99log₁₀IU/mlとより低下し、さらに併用群では5.49log₁₀IU/mlと著明な低下を認めた。また、14日間投与終了時には、Telaprevir単独群の1例とTelaprevir/Peg-IFN α 2a併用群の4例でHCV-RNA陰性(<10 IU/ml)となった。Telaprevir単独群の4例に治療中のHCV-RNA再上昇を認めたが、Telaprevir/Peg-IFN α 2a併用群ではウイルス変異を認めなかった。また、上記の14日間投与に引き続いて現在の標準治療であるPeg-IFN α 2a/ribavirin併用療法が行われたが、治療開始後24週には、継続治療を受けたTelaprevir単独群ならびにTelaprevir/Peg-IFN α 2a併用群の全例においてHCV-RNAは陰性となった。

c. Protease阻害剤, Peg-IFN, ribavirinの3剤併用投与

更なる治療効果の向上を目指して、protease阻害剤/Peg-IFN/ribavirinの3剤併用療法が行われている²⁷⁻³⁰⁾。初回治療のgenotype 1型C型慢性肝炎12例に対する、Telaprevir(750mg $\times$ 8時間毎)/Peg-IFN α 2a(180 μ g/週)/ribavirin(1000~1200mg/日)併用試験²⁷⁾では、28日間併用投与の結果、12例全例において4log₁₀IU/ml以上、10例に5log₁₀IU/ml以上のHCV-RNA量減少を認め、投与期間中のウイルスの再上昇は認めなかった。12例中5例に皮疹を認めたが、投与中止には至らず、全例HCV-RNA陰性(<10 IU/ml)となった。さらに、上記の28日間投与に引き続いてPeg-IFN α 2a/ribavirin併用療法(44週)が行われ、2例にウイルスの再上昇を認めたが、追跡可能な8例(22週投与の1例を含む)で著効を得た。

上記試験の結果を受けて、現在、Telaprevir/

Peg-IFN/ribavirin 3剤併用療法の第II相試験が行われている²⁸⁻³⁰⁾。PROVE1, PROVE2 studyは、初回治療のgenotype1型C型慢性肝炎に対し、対照をPeg-IFN/ribavirin 48週投与群として、PROVE1ではTelaprevir/Peg-IFN/ribavirin 3剤併用12週投与群, 3剤併用12週投与+Peg-IFN/ribavirin 12週投与群, 3剤併用12週投与+Peg-IFN/ribavirin 36週投与群を比較し、PROVE2では、Telaprevir/Peg-IFN 12週投与群, 3剤併用12週投与群, 3剤併用12週投与+Peg-IFN/ribavirin 12週投与群を比較した試験である(表2)。この結果、治療開始12週時点でのHCV-RNA陰性化率は、対照群で41~45%であるのに対し、3剤併用群では68~80%と高率で、著効率も、対照群の41~48%に対し、3剤併用12週投与+Peg-IFN/ribavirin 12週投与群で61~68%と高率であった。また、PROVE2 studyにおける治療経過中の変異ウイルス出現によるHCV-RNA再上昇は、Telaprevir/Peg-IFN 12週投与群で24% (19/76), 3剤併用群では2% (4/163) と3剤併用群で非常に低率であった。さらに、治療後再燃が3剤併用12週投与では高率 (25~30%) であること、3剤併用後のPeg-IFN/ribavirin 併用が12週と36週でほぼ同等の再燃率 (2~6%) であったことを受けて、今後、Peg-IFN/ribavirin 48週投与群と3剤併用12週

投与+Peg-IFN/ribavirin 12週投与群を比較する第III相試験が行われる予定である。

2. Polymerase阻害剤

HCVの非構造性蛋白NS5Bは、RNA polymerase活性を有しHCV-RNA複製に重要な役割を果たしている。polymerase阻害剤は、HCV-RNA複製を直接抑制する作用があり、核酸型、非核酸型の2種類の薬剤があるが、現在のところ主な開発中の薬剤として、NM-283 (Valopicitabine)^{34,35)}、R1626^{36,37)}、R7128³⁸⁾などがあげられる。

R1626は、NS5B polymerase阻害剤であるR1479のプロドラッグであり、初回治療のgenotype 1型C型慢性肝炎 (HCV RNA ≥ 100 KIU/ml) の35例を対象として、R1626 500 mg $\times$ 2, 1500mg $\times$ 2, 3000mg $\times$ 2, 4500mg $\times$ 2の4群比較 (14日投与) による第Ib相試験³⁴⁾が行われた。この結果、投与終了時のHCV-RNA減少量は、順に、0.32, 1.2, 2.6, 3.7log₁₀IU/mlであり、4500mg投与群の全例、3000mg群の63%において2log₁₀IU/ml以上のHCV-RNA減少を認めた。14日間投与中の薬剤耐性変異は認めず、副作用による投与中止は認めなかったものの、3000mg以上の投与群では消化器症状が多く出現することが報告された。

表2 Telaprevir/Peg-IFN α 2a/ribavirinの第II相試験 (中間報告) (文献28, 29より改変)

	PROVE1				PROVE2			
	P/R 48w	T/P/R 12w	T/P/R 12w + P/R 12w	T/P/R 12w + P/R 36w	P/R 48w	T/P 12w	T/P/R 12w + P/R 12w	T/P/R 12w + P/R 12w
EVR	45%	71%	68%	80%	41%	62%	79%	73%
SVR	41%	35%	61%*	67%**	48%	36%	52%	68%†

T: Telaprevir, P: Peg-IFN α 2a, R: ribavirin

EVR: Early viral response (治療開始12週時点でのHCV-RNA陰性化)

SVR: Sustained viral response (著効)

* p = 0.02 vs P/R 48w

** p = 0.001 vs P/R 48w

† p < 0.01 vs P/R 48w

上記試験の結果を受けて、現在、R1626/Peg-IFN/ribavirin 3剤併用療法の第IIa相試験が行われている³⁵⁾。初回治療のgenotype 1型C型慢性肝炎 (HCV RNA $\geq$ 50KIU/mL) に対し、治療開始後4週間をR1626 (1500mg $\times$ 2)/Peg-IFN群、R1626 (3000mg $\times$ 2)/Peg-IFN群、R1626 (1500mg $\times$ 2)/Peg-IFN/ribavirin群に分け、引き続き各群ともPeg-IFN/ribavirin併用44週投与を行い、対照群のPeg-IFN (180 μ g/週)/ribavirin (1000 $\sim$ 1200mg/日) 48週投与と比較するものである。この中間報告では、治療開始4週時点でのHCV-RNA減少量は、順に、3.6, 4.5, 5.2, 2.4log₁₀IU/mL、HCV-RNA陰性化 (<15 IU/mL) は29%, 69%, 74%, 5%であり、副作用面では、R1626 3000mg $\times$ 2併用群で消化器症状や好中球減少が多く認められたと報告されている。R1626投与中に薬剤耐性が出現せず、R1626とPeg-IFN、ribavirinとの併用により相乗作用が認められ、強力な抗ウイルス作用が発揮されることが示されたことから、同試験の最終報告の結果が待たれる。

3. その他の新規抗ウイルス薬

a. 抗ウイルス作用の増強

従来のIFN製剤、ribavirin製剤の抗ウイルス作用の増強・副作用の軽減を目指して、各製剤の改良が試みられている。

Albinterferon- α 2b (Albuferon) はIFN α 2bにヒトアルブミンを結合させたもので、従来のPeg-IFN α 2aよりも長く有効血中濃度が得られることが特徴である。初回治療のgenotype 1型C型慢性肝炎458例に対し、対照群をPeg-IFN α 2a 180 μ g/週とし、Albuferon群を900 μ g/2週、1200 μ g/2週、1200 μ g/4週の3群に分け、対照・Albuferon各群にribavirin (1000 $\sim$ 1200mg/日) を併用し48週投与を行った第IIb相試験⁵⁸⁾では、著効率は、対照群から順に、58%, 59%, 56%,

51%であった。副作用による治療中止率は、6%, 9%, 18%, 12%であったが、治療期間中のQOLはAlbuferon投与群で良好な結果であったと報告されている。Albuferon隔週投与の非劣性が証明されたことより、現在、Albuferon 900 or 1200 μ g/2週+ribavirin投与の第II相試験が行われている。

Taribavirinはribavirinのプロドラッグで、ribavirinの副作用である溶血性貧血を軽減させることが特徴である。初回治療のC型慢性肝炎180例に対し、対照群をribavirin 1000 $\sim$ 1200mg/日とし、Taribavirin群を800mg/日、1200mg/日、1600mg/日の3群に分け、対照・Taribavirin各群にPeg-IFN α 2a 180 μ g/週を併用した第II相試験⁵⁹⁾における溶血性貧血 (Hb<10g/dl) の出現頻度は、ribavirin群27% (12/45) に比し、Taribavirin群で4% (6/135) とTaribavirin群で軽減されたと報告されている。

Nitazoxanide (Alinia)⁶⁷⁻⁶⁹⁾ は、チアゾライド系抗菌薬で、クリプトスポリジウム症やランブル鞭毛症に有効性が認められている抗寄生虫薬である。作用機序の詳細は不明であるが、in vitroにおいてHBV、HCVに対するウイルス複製抑制効果が示され⁶⁷⁾、C型慢性肝炎患者に対する単独投与試験⁶⁸⁾ が行われた。Genotype4型C型慢性肝炎患者23例に対するNitazoxanide 500mg $\times$ 2/日24週間投与によって、治療終了時HCV-RNA陰性化、著効がそれぞれ7例 (30%), 4例 (17%) に得られたと報告されている。NitazoxanideはPeg-IFN併用によって抗ウイルス効果を増強することも報告されており、現在、Nitazoxanide/Peg-IFN $\pm$ ribavirin併用療法試験⁶⁹⁾ が行われている。

b. 免疫賦活作用の増強

HCVの排除には、先天免疫 (サイトカインやNK細胞など) と獲得免疫 (細胞障害性T細胞) 応答が必要である。HCVに対する不十分な免疫

応答により、持続感染が成立すると考えられており、免疫修飾剤の単独、もしくはIFNなどの抗ウイルス剤との併用によりHCV排除が得られる可能性がある。

Toll like receptor (TLR) は、病原体を認識する受容体であり、先天免疫応答に関与する。TLR-9アゴニストであるCPG10101の第Ib相無作為比較試験⁶⁰⁾では、0.75mg/kg/週の4週間投与において、平均 $1.69\log_{10}\text{IU/ml}$ のHCV-RNA減少が得られ、重篤な副作用も認めなかったと報告されている。また、TLR-7アゴニストであるIsatoribineの第I相試験⁶¹⁾では、Isatoribine 800mgの7日間投与によって、平均 $0.76\log_{10}\text{IU/ml}$ のHCV-RNA減少が認められている。この他にも、TLR-7アゴニストのプロドラッグであるANA-975⁶²⁾やHCVワクチン(IC41)^{63,64)}などの開発も進められている。今後、こうした免疫修飾剤を他の抗ウイルス剤に併用することにより、新たな治療法が開発される可能性がある。

むすび

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、現在のPeg-IFN/ribavirin併用療法から、protease阻害剤をはじめとするHCV選択的抗ウイルス剤や、TLRアゴニストなどの免疫修飾剤の登場により新たな展開を迎えようとしている。これらの薬剤は、C型肝炎においてもIFNとは異なる機序での抗ウイルス活性を有しており、今後、Peg-IFNやribavirinなどを併用した臨床試験やPeg-IFN/ribavirin併用療法において無効であった症例に対する臨床試験など、大規模臨床試験成績の結果が待たれる。

文献

- 1) Hayashi N, Takechara T. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2006; 41(1): 17-27.
- 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. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998; 339(21): 1485-92.

- 3) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet.* 1998; 352(9138): 1426-32.
- 4) Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998; 339(21): 1493-9.
- 5) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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.* 2001; 358(9286): 958-65.
- 6) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 975-82.
- 7) Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140(5): 346-55.
- 8) Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol.* 2004; 40(6): 993-9.
- 9) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 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週併用療法の有用性-インターフェロン α -2bとリバビリン6ヶ月併用療法とのretrospectiveな比較-. 肝胆膵. 2004; 49(6): 1099-121
- 10) 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-インターフェロン α -2bとリバ

- ピリン24週間併用療法との比較—肝臓. 2006; 52(4): 645-63.
- 11) 平松直樹, 小瀬嗣子, 林 紀夫. C型肝炎に対する PEG-IFN/リバビリン併用療法の進歩 ウイルス遺伝子型の違いによる治療法の実例 Genotype 1型かつ高ウイルス量症例—臨床薬理試験から—肝臓. 2006; 53(増刊号): 9-14.
- 12) 泉 並木. C型肝炎に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法の進歩 ウイルス遺伝子型の違いによる治療法の実例 Genotype 2型症例—Genotype 2型に対する試験および薬物動態試験を中心に—肝臓. 2006; 53(増刊号): 15-24.
- 13) 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. *Gastroenterology*. 2006; 130(4): 1086-97.
- 14) Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin 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*. 2006; 131(2): 451-60.
- 15) 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(6): 1688-94.
- 16) Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2008; 47(1): 43-50.
- 17) Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2008; 47(6): 1884-93.
- 18) Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology*. 2007; 46(6): 1732-40.
- 19) Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*. 2008; 135(2): 451-8.
- 20) 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*. 2007; 357(2): 124-34.
- 21) Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology*. 2008; 47(1): 35-42.
- 22) Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*. 2008; 47(6): 1837-45.
- 23) Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology*. 2006; 131(4): 997-1002.
- 24) Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*. 2007; 132(5): 1767-77.
- 25) Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology*. 2007; 46(3): 640-8.
- 26) Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology*. 2007; 46(3): 631-9.
- 27) Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2008; 49(2): 163-9.
- 28) Mchutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. PROVE1: Results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive subjects with hepatitis C. *J Hepatol*. 2008; 48(Suppl 2): S4.
- 29) Dusheiko GM, Hezode C, Pol S, et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin: further interim analysis results of the PROVE 2 study. *J Hepatol*. 2008; 48(Suppl 2): S26.
- 30) Hezode C, Ferenci P, Dusheiko GM, et al.

- PROVE2: Phase 2 study of VX950 (telaprevir) in combination with peginterferon alfa2a with or without ribavirin in subjects with chronic hepatitis C, first interim analysis. *Hepatology*. 2007; 46(Suppl 1): 268A.
- 31) Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology*. 2007; 132(4): 1270-8.
 - 32) Kwo P, Lawitz E, McCone J, et al. Interim results from HCV sprint-1: RVR/EVR from phase 2 study of boceprevir plus peginteron™ (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 CHC. *J Hepatol*. 2008; 48(Suppl 2): S372.
 - 33) Reesink H, Verloes R, Abou K, et al. Safety of the HCV protease inhibitor tmc435350 in healthy volunteers and safety and activity in chronic hepatitis c infected individuals: a phase 1 study. *J Hepatol*. 2008; 48(Suppl 2): S28-29.
 - 34) Pierra C, Amador A, Benzaria S, et al. Synthesis and pharmacokinetics of valopicitabine (NM283), an efficient prodrug of the potent anti-HCV agent 2'-C-methylcytidine. *J Med Chem*. 2006; 49(22): 6614-20.
 - 35) Poordad F, Lawitz EJ, Gitlin N, et al. Efficacy and safety of valopicitabine in combination with pegylated interferon- α and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007; 46(Suppl 1): 866A.
 - 36) Roberts SK, Cooksley G, Dore GJ, et al. Robust antiviral activity of R1626, a novel nucleoside analog: A randomized, placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008; in press.
 - 37) Pockros PJ, Nelson D, Godofsky E, et al. R1626 plus peginterferon Alfa-2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin. *Hepatology*. 2008; in press.
 - 38) Lalezari J, Gane E, Rodriguez-Torres M, et al. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 with peg-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500mg bid for 28 days. *J Hepatol*. 2008; 48(Suppl 2): S29.
 - 39) Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 103-12.
 - 40) Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(1): 124-9.
 - 41) Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006; 131(4): 1040-8.
 - 42) Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*. 2007; 46(2): 371-9.
 - 43) Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2007; 46(4): 971-81.
 - 44) Jacobson IM, Brown RS, Jr., McCone J, et al. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2007; 46(4): 982-90.
 - 45) Loustaud-Ratti V, Alain S, Rousseau A, et al. Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008; 47(5): 1453-61.
 - 46) Fried MW, Jensen D, Rodriguez-Torres M, et al. Improved outcomes in hepatitis C patients with difficult to treat characteristics: Randomized study of higher doses of peginterferon α -2a and ribavirin. *Hepatology*. 2008; 48(4): 1033-43.
 - 47) 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(3): 403-10.
 - 48) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, 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.* 2007; 79(11): 1686-95.
- 49) Welker MW, Hofmann WP, Welsch C, et al. Correlation of amino acid variations within nonstructural 4B protein with initial viral kinetics during interferon-alpha-based therapy in HCV-1b-infected patients. *J Viral Hepat.* 2007; 14(5): 338-49.
- 50) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology.* 2008; 48(1): 38-47.
- 51) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, et al. Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. *Gastroenterology.* 2008; 134(5): 1396-405.
- 52) Randall G, Chen L, Panis M, et al. Silencing of USP18 potentiates the antiviral activity of interferon against hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2006; 131(5): 1584-91.
- 53) Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology.* 2006; 43(5): 954-60.
- 54) Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology.* 2004; 40(6): 1260-5.
- 55) 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.* 2005; 352(25): 2609-17.
- 56) von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005; 129(2): 522-7.
- 57) McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002; 123(4): 1061-9.
- 58) Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, et al. Albinterferon alfa-2b dosed every 2 or 4 weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2008; 48(2): 407-17.
- 59) Gish RG, Arora S, Rajender Reddy K, et al. Virological response and safety outcomes in therapy-naïve patients treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: a randomized, phase 2 study. *J Hepatol.* 2007; 47(1): 51-9.
- 60) McHutchison JG, Bacon BR, Gordon SC, et al. Phase 1B, randomized, double-blind, dose-escalation trial of CPG 10101 in patients with chronic hepatitis C virus. *Hepatology.* 2007; 46(5): 1341-9.
- 61) Horsmans Y, Berg T, Desager JP, et al. Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. *Hepatology.* 2005; 42(3): 724-31.
- 62) Kerr B, Bauman L, Webber S, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the isatoribine oral prodrug ANA975 in phase 1 healthy volunteer study. *Hepatology.* 2005; 42(Suppl. 1): 533A.
- 63) Firbas C, Jilma B, Tauber E, et al. Immunogenicity and safety of a novel therapeutic hepatitis C virus (HCV) peptide vaccine: a randomized, placebo controlled trial for dose optimization in 128 healthy subjects. *Vaccine.* 2006; 24(20): 4343-53.
- 64) Klade CS, Wedemeyer H, Berg T, et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis C nonresponder patients with the peptide vaccine IC41. *Gastroenterology.* 2008; 134(5): 1385-95.
- 65) Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology.* 2004; 127(5): 1347-55.
- 66) Reiser M, Hinrichsen H, Benhamou Y, et al. Antiviral efficacy of NS3-serine protease inhibitor BILN-2061 in patients with chronic genotype 2 and 3 hepatitis C. *Hepatology.* 2005; 41(4): 832-5.

- 67) Korba BE, Montero AB, Farrar K, et al. Nitazoxanide, tizoxanide and other thiazolides are potent inhibitors of hepatitis B virus and hepatitis C virus replication. *Antiviral Res.* 2008; 77(1): 56-63.
- 68) Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, et al. Clinical trial: randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide monotherapy for the treatment of patients with chronic

hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; in press.

- 69) Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, et al. Randomized controlled trial of nitazoxanide-peginterferon-ribavirin, nitazoxanide-peginterferon and peginterferon-ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C genotype 4. *J Hepatol.* 2008; 48(Suppl 2): S30.

Don't Forget!

- 1型高ウイルス量に対するPeg-IFN/RBV併用療法では、①年齢が若く、線維化程度の症例で治療効果が高い。②ウイルス陰性化にはPeg-IFN投与量、治療後再燃にはRBV投与量が用量依存性に関与する。③12週以降にウイルスが陰性化した症例では、72週投与が有効である。
- 1型高ウイルス量以外の症例では、Peg-IFN/RBV併用療法で約80%が著効となり、高齢者でも良好な治療効果が得られる。

1 概念・疫学

1989年、C型肝炎ウイルス(HCV)は米国のChooらによって発見され、非A非B型肝炎の9割以上、アルコール性肝障害の半数以上がHCVによる肝障害であることが判明した。HCVキャリアは全世界で1億7,000万人、わが国で約170万人と推定され、またわが国における慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌症例の7～8割はHCV陽性であることが分かった。HCVに感染すると、60～80%が高率に慢性肝炎へと移行し、いったん慢性化すると自然治癒は極めてまれで、ウイルスキャリア状態が持続する。感染源は主にHCVキャリアの血液で、感染経路は、輸血、入れ墨、医療従事者の針刺し事故などであるが、約半数は不明である。母児感染や性行為による感染は比較的少なく、家族内感染は全体で5%程度である。

2 診断のポイント

スクリーニング検査でHCV抗体陽性の場合、HCV感染の診断確定のためにHCV RNA検査を行う。2008年4月より、感度、定量性と従来のAmplior法に優るreal time PCR法によるHCV RNA定量検査(測定限界15 IU/mL～69,000 KIU/mL

(1.2～7.8 log IU/mL))が保険診療で可能となった。HCV抗体陽性でreal time PCR法によるHCV RNA定量の結果が感度以下であった場合、HCV感染は否定的で、そのほとんどがHCVの既感染である。また、初診時には、B型肝炎ウイルス感染や自己免疫性肝炎の合併を除外しておくことも重要である。

3 抗ウイルス療法の治療適応の考え方・NS5E

C型肝炎患者の予後を規定(HCV RNA排除により予後が改善)(necessity of treatment)し、薬物の副作用への対処が可能(safety of treatment)である症例が、抗ウイルス療法の治療対象である。そのうえで、予測される治療効果(efficacy of treatment)を示してインフォームド・コンセントが得られれば、実際の治療へと進む。

a 治療の必要性 necessity of treatment

C型肝炎の自然史の解明が進み、その肝疾患による予後予測が可能となった。また、抗ウイルス療法によりHCVが排除された場合の予後改善効果も明らかになっている(図1A)。合併疾患があれば、その予後も考慮する。合併疾患がない場合、基本的には肝機能異常を認める症例は全て治療対

象となる。

血清ALT正常C型肝炎は、厚生労働省研究班のガイドラインに従って対応する(B、C型肝炎の抗ウイルス療法)の項参照。このガイドラインでは、ALT値と血小板数により対応が異なっており、血清ALT値31～40 IU/Lでは慢性肝炎に準じた治療を行う。

高齢者C型肝炎では、HCV RNAが排除された場合の予後改善効果はより著明で、抗ウイルス療法の必要性は極めて高い(図1B)。原則として70歳未満では若年者と同様の治療選択基準に従うが、70歳以上で、他疾患の存在の有無を含めた身体年齢を考慮したうえで、肝疾患が予後を規定する可能性が高い場合には、抗ウイルス療法を考慮する(特に線維化が進展した高齢男性では発癌率・肝疾患関連死亡率が高く、HCVが排除されれば肝疾患の予後は著しく改善する)。

b 治療の安全性 safety of treatment

Peg-IFNやIFNならびにリバビリン(RBV)併用における副作用は、既にそのほとんどが明らかにされている。副作用出現時の対処が可能であると判断できれば、基本的に治療は可能となる。

IFNの主な副作用として発熱、関節痛、筋肉痛などのインフルエンザ症状、白血球(好中球)減少、血小板減少がほぼ必発であり、数～10%に甲状腺機能異常(亢進症、低下症)、精神神経症状、耐糖能異常、消化器症状、脱毛(IFNαに多く、可逆性)、蛋白尿(IFNβに多い)、発疹などがみられる。また、まれに間質性肺炎、自己免疫性疾患、心疾患(不整脈、心筋炎など)、眼底出血などがみられることがある。こうしたIFN治療の副反応出現の可能性を考慮して治療前に確認検査を行う必要がある。特に、血小板減少については、治療前より血小板が少ない症例(白血球数2,000/μL未満、好中球1,000/μL未満、血小板数8万/μL未

満)では通常のIFN治療は困難であり、活動性のある自己免疫性疾患や精神神経症状のある症例などではIFN治療は適応外である。また、基礎疾患に甲状腺機能異常、耐糖能異常、呼吸器疾患、心疾患、眼底異常、腎機能異常などがある場合は、IFN投与には十分な注意を要する。一方、RBVの副作用として、溶血性貧血、発疹、全身倦怠感などがあげられる。貧血はほぼ必発でヘモグロビン(Hb)値が平均3 g/dL低下するため、治療前より貧血(Hb12 g/dL未満)のある症例には、原則としてRBV投与は行わない。特に虚血性心疾患患者に対する使用は慎重に行う必要がある。また、RBVは腎排泄性のため、原則として腎不全症例には投与しないが、RBV併用療法の必要性が生じた場合は必ず専門医を受診させる。また、動物実験で催奇形性が認められているため、RBV投与中ならびに投与後半年間の避妊が必要である。

c 治療の効果 efficacy of treatment

ウイルス因子(genotype[serotype], HCV RNA量、HCV core領域[70, 91]のアーミノ酸変異、HCV NS5A領域のアーミノ酸変異[ISDR: interferon sensitivity determining region]など)、宿主因子(年齢、性別、線維化進展度、インスリン抵抗性、LDL-cholesterolなど)ならびに治療因子(薬剤投与量、投与期間)が治療効果に關与する。このうち、治療前に検索可能なウイルス因子と宿主因子から治療効果予測を行う。治療効果を最も規定するのはgenotypeとHCV RNA量であり、genotype1型は2型に比しIFNが効きにくく、高ウイルス量(5.0 log IU/mL[100 KIU/mL]以上)例は低ウイルス量例に比しIFNが効きにくい。1型高ウイルス量例は特に難治性であり、IFN単独治療での著効率はわずか5～8%であったが、Peg-IFN/RBV併用療法では、40～50%に著効が得られるようになった。宿主因子別では、年齢が若く、線維化が軽

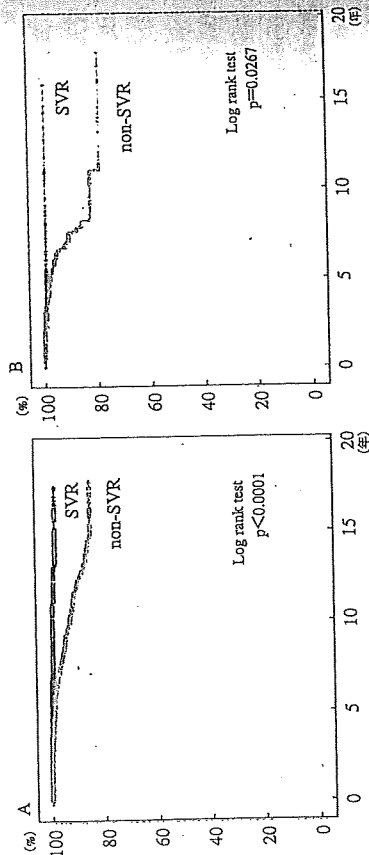


図1 IFN 治療効果別肝疾患関連死亡率(第28回犬山シンポジウム 2007)
A. 全症例(n=688) B. 65歳以上(n=688)
SVR: ウイルス学的効果(HCV RNA 排除例), non-SVR: ウイルス学的非効果(HCV RNA 持続感染例)

度である症例では比較的治疗効果が高く、逆に、高齢(特に女性)、線維化進展例では治療効果が低い。前述のように、高齢者C型肝炎では治療(HCV RNA 排除)の必要性は高いが、OLF(Osaka liver forum)参加施設のアータ(n=3,064)では、高齢になるに従って著効率が低下し(60歳未満: 53%, 60~64歳: 48%, 65歳以上: 37%), 副作用中止率が上昇している(60歳未満: 12%, 60~64歳: 20%, 65歳以上: 27%)。高齢者に対する治療を考える際には、こうした情報を十分に患者に提示したうえで、治療を行うか否かを決める必要がある。一方、1型高ウイルス量以外の症例では、Peg-IFN/RBV 併用療法で約80%が著効となる。

また、最近 genotype 1 型におけるウイルス変異と治療効果の関係が分かってきた。HCV core アミノ酸変異(70, 91)を有する症例では無効率が低く、ISDR 変異が少ない症例(<2)では著効率が低い。

4 治療の実態

治療目標は第一に HCV RNA 排除による肝炎治療であり、第二に、ウイルス排除ができないう場合、肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指した治療を行う。

現時点での抗ウイルス療法の第一選択は、原則として Peg-IFN/RBV 併用療法である。ただし、初回治療の低ウイルス量症例には、従来の IFN 単独療法または Peg-IFNα2a (ベガシス®)単独療法による治療を行う。

C 型肝炎に対する PegIFN/RBV 療法などの抗ウイルス療法に際し、HCV が治療開始4週で陰性化する場合を RVR (rapid virologic response), 12週で陰性化する場合を EVR (early biologic response), 24週で陰性化する場合を LVR (late virologic response), 治療終了後6か月後まで HCV が持続陰性化する場合を SVR (sustained virologic response) または著効と呼ぶ。SVR (著効)は、ウイルス学的治療を意味する。OLF の成績を含めて Amplicor 法で測定さ

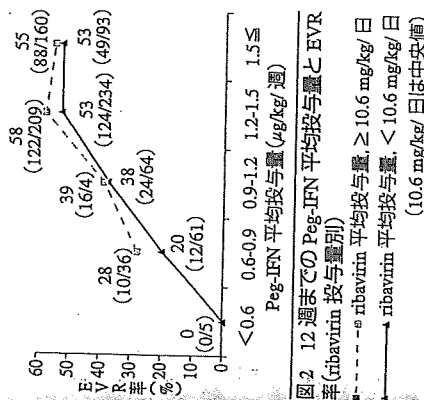


図2 12週までの Peg-IFN 平均投与量と EVR 率 (ribavirin 投与量別)
--- Peg-IFN 平均投与量, ≥ 10.6 mg/kg/日
--- Peg-IFN 平均投与量, < 10.6 mg/kg/日
(10.6 mg/kg/日は中央値)

れた結果に基づく RVR, EVR 率は、感度のよい現在の real time PCR 法で測定すると、低くなることに注意する。

a Peg-IFN/RBV 併用療法
標準薬剤投与量は、Peg-IFNα2b(ベグイシロン®)1.5 μg/kg または Peg-IFNα2a 180 μg/週 1 回皮下投与, RBV(レベトール®)またはコペガス®(600 mg[体重 40~60 kg/800 mg[60~80 kg]/1,000 mg[80~100 kg])連日経口投与で、標準治療期間は、genotype 1 型高ウイルス量は 48 週投与、genotype 1 型高ウイルス量は 24 週投与である。これらの治療因子である薬剤投与量と、これらに治療効果に影響を及ぼす。以下に、目標とすべき薬剤投与量ならびに治療期間について述べる。

1) 薬剤投与量と治療効果
genotype 1 型に対する Peg-IFN/RBV 併用療法では、薬剤投与量(adherence)が治療効果に関連する重要な因子である。McHutchison らは、genotype 1 型において、著効を得るためには 48 週の 80% 以上の期間投与すること、および Peg-IFN, RBV とともに 80% 以上の投与量を維持することが重要であると報告した。一方、OLF の成績では、高い EVR (<50 IU/mL)を得るには、RBV 投与量は関係なく、Peg-IFN 投

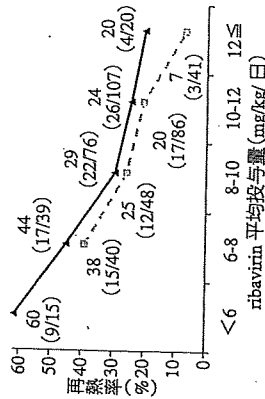


図3 48週までの ribavirin 平均投与量と再燃率 (Peg-IFN 投与量別)
--- Peg-IFN 平均投与量, ≥ 1.4 μg/kg/週
--- Peg-IFN 平均投与量, < 1.4 μg/kg/週
(1.4 μg/kg/週は中央値)

与量 1.2 μg/kg/週以上を投与することが重要であり(図2)、高齢などの理由で半量にて投与開始することは極力避けるべきである。一方、24週までにウイルスが陰性化した症例における治療後の再燃率低下のためには、Peg-IFN 投与量ではなく 48 週間の RBV 平均投与量 10 mg/kg/日(できれば 12 mg/kg/日)以上を目標投与量とすることが重要である(図3)。特に、EVR 例では、RBV 12 mg/kg/日以上が投与された場合の再燃率は 3%と極めて低率である。また、Peg-IFN 1.2 μg/kg/週以上が投与されて EVR が得られた症例では、12週以降に Peg-IFN を減量しても再燃率は増加していない。

一方、genotype 2 型では、4 週の HCV RNA 陰性化のみが著効に寄与する因子で、ある程度の薬剤減量では治療効果は低下しない。4 週陰性化例では、副作用の程度により早期減量を考慮する必要がある。

2) 薬剤投与期間と治療効果
1 型高ウイルス量に対する PegIFN/RBV 療法における HCV 陰性化(<50 IU/mL)の時期を見ると、RVR 6%, EVR 50%, LVR 23%である(OLF の治療成績)。48 週治療により、RVR は全例、5~8 週陰性化率は 83%, 9~12 週陰性化率は 69% が SVR になり、陰性化時期が早い程著効率が

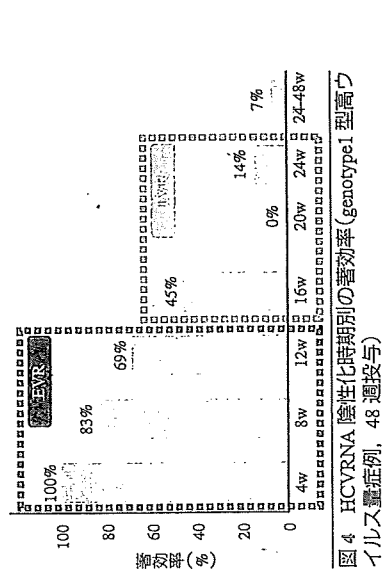


図4 HCV RNA 陰性化時期別の有効率 (genotype 1 型高ウイルス量症例, 48 週投与)

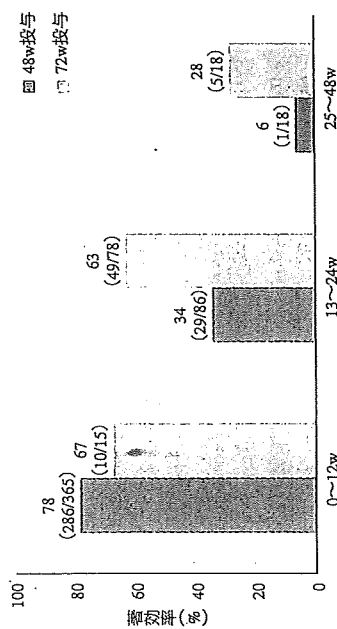


図5 HCV RNA 陰性化時期別の有効率 (genotype 1 型高ウイルス量症例, 48 週投与 vs. 72 週投与)

高く、逆に陰性化時期が遅い LVR 例では有効率は低い (図 4)。欧米では、LVR 例に対する 72 週投与の有用性が示されている。OLF の成績でも、48 週投与と 72 週投与を比較すると、EVR 例では 72 週投与の SVR 率が有意に高く (48 週 vs. 72 週; 34% vs. 63%) (図 5)。LVR 例では 72 週の長期投与が有用である。厚生労働省のガイドラインでは、genotype 1 型において、real time PCR 法で、12 週以降 36 週までの陰性化例に対する 72 週延長投与を推奨しており、こうした症例では医療費助成期間も延長される。

genotype 1 型に対する治療中止基準は、

ことが望ましい。

b HCV RNA 排除不能例
HCV RNA 排除ができなかった場合、肝臓薬 (SNMC, UDCA) による治療を行い、効果不十分な場合は、さらに減血療法を併用する。こうした治療の目標は、ALT 値を正常範囲内に維持することにある。

通常、ALT 異常例には UDCA (ウルソデオキシコール酸、ウルソ®) 600 ~ 900 mg/日を経口投与する。さらに ALT 上昇がみられた場合に SNMC (強力ネオミノフラゲン、シメ®) 40 ~ 60 mL/日 × 3 ~ 7 日/週を静脈内投与し、2 週ごとに肝機能検査を行う。ALT 値が安定すれば投与量を漸減する。減血療法には抗ウイルス効果はないが、肝細胞への鉄の過剰蓄積によるフリーラジカルの発生を抑制することにより、炎症所見の改善をもたらす。具体的には、1 ~ 2 週間ごとに 200 ~ 400 mL の減血を、血清フェリチン値が 10 ng/mL あるいはヘモグロビン値が 11 g/dL 以下になるまで繰り返す。減血療法の効果を維持するためには、さらに定期的な減血や鉄制限食が必要である。また、IFN (Peg-IFN) 少量長期投与によって ALT 値や AFP 値が改善されれば、肝臓進展や肝発癌が抑制される。

c 新規抗ウイルス薬
新たな C 型肝炎治療薬として、抗ウイルス

御法度 !!

- ※ 身体年齢や肝疾患が予後を規定する可能性を考慮せず、高齢という理由だけで、抗ウイルス療法をあきらめてはならない。
- ※ 1 型高ウイルス量に対する Peg-IFN/RBV 併用療法では、ウイルス陰性化に十分な Peg-IFN 投与量が重要なため、高齢などの理由で少量から開始してはならない。

文献

- 1) Oze T, et al. *J Viral Hepat. in press*
- 2) Hiramatsu N, et al. *J Viral Hepat. in press*
- 3) Inoue Y, et al. *J Viral Hepat. in press*
- 4) Oze T, et al. *Hepatology* 2008; 48 (4) (Suppl): 853A.

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 平松直樹, 林 紀夫

4

C型慢性肝炎の治療

2

インターフェロン治療②

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 小瀬嗣子 平松直樹

要点

レベルA C型慢性肝炎に対しては、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が第一選択の治療法です(適応にはゲノタイプ、ウイルス量の規定があります)。

▶ p.73 ~

レベルB 1型・高ウイルス量には原則的に48週投与、1型・高ウイルス量以外では24週投与を行います。

レベルB 1型・高ウイルス量で著効が得られやすいのは、若年齢、男性、肝線維化非進展例です。

レベルB 1型・高ウイルス量以外では、背景因子にかかわらず、良好な治療効果が得られています。

レベルB ゲノタイプとHCV-RNA量に従った治療方針だけではなく、個々の症例における抗ウイルス療法に対する反応性を考慮して、治療方針を決定します(response-guided therapy)。

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン(interferon; IFN)単独療法から、経口の抗ウイルス薬であるリバビリン(ribavirin)の併用により飛躍的な進歩を遂げました。現在では、IFN徐放剤であるペグインターフェロン(pegylated interferon; PEG-IFN)とリバビリン併用療法が治療の第一選択となっています。

1 PEG-IFN・リバビリン併用療法の適応

1. 種類 **レベルA**

現在、PEG-IFN・リバビリン療法では、PEG-IFN α -2b製剤を用いたペグイントロン®・レボトー

ル®併用療法または、PEG-IFN α -2a製剤を用いたペガシス®・コペガス®併用療法が使用可能です。

2. 保険適用・期間 **レベルB**

PEG-IFN・リバビリン併用療法の保険適用は、初回投与例では高ウイルス量症例に限られますが、再投与例ではゲノタイプやウイルス量にかかわらず投与が可能です(ペガシス®・コペガス®併用療法では、初回投与例は1型・高ウイルス量症例のみ投与可能)。投与期間は、原則的には1型・高ウイルス量症例には48週間(場合によって72週間)、その他の症例では24週間です。