

して以来、わが国でも ALT 正常の C 型慢性肝炎患者に対する治療が広く行われるようになり、「肝癌抑制を目指した ALT 正常の C 型慢性肝炎患者に対する治療ガイドライン」が示されている（厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業熊田班）。同班の共同研究において、ALT 正常例であっても血小板数が 15 万以下では、組織学的に繊維化が進展している症例が多いことが明らかにされた (Fig. 2)<sup>22)</sup> 今回のパネルディスカッションにおいても、IFN の投与対象として下記のコンセンサスが得られた。

#### Consensus Statement 8:

IFN 治療は肝組織の Grade/Stage をふまえ、心身の状態、完全著効や生命予後改善の可能性、重篤な副作用を惹起する可能性を個別に評価して考慮する。特に高齢者においても、肝疾患が生命予後を規定する場合には、安全性に十分配慮し IFN 治療を考慮すべきである。(Level 6/3, Grade A)

#### Consensus Statement 9:

HCV RNA 陽性で治療禁忌に該当しない成人は、原則として IFN 治療適応がある。肝発癌抑制を目指した場合、ALT 30 IU/l 以下かつ血小板数 15 万/ $\mu$ l 未満であれば IFN 治療の適応であり、経過観察中に ALT 31 IU/l 以上となった症例も治療を考慮すべきである。ALT 30 IU/l 以下かつ血小板数 15 万/ $\mu$ l 以上では原則経過観察であるが、治療の希望が強い場合、年齢、ウイルス量と遺伝子型、肝繊維化の進展度、合併症の有無、副作用の素因を総合的に評価し、治癒の可能性と治療のリスクをふまえて治療を考慮すべきである。(Level 3, Grade B)

## 2) 治療

### I. PEG-IFN・RBV 併用療法

わが国では、PEG-IFN・RBV 併用療法に対して 2 つの全国臨床試験が行われた<sup>23)24)</sup>。その結果、本療法は低ウイルス量の初回治療症例を除く C 型慢性肝炎の標準治療となっている。これらの試験では、genotype 1b かつ高ウイルス量症例におけるウイルス学的著効 (SVR) を期待したい因子として、高齢者、女性、線維化進行例、前インターフェロン治療無効例、投与期間 80% 以下が、挙げられている。これらの解析結果で欧米と特に異なる点は、女性が男性より SVR 率が低いことである。しかし、わが国における市販後の複数の臨床研究ではこれを支持するデータが多く認められ<sup>25)26)</sup>、次の

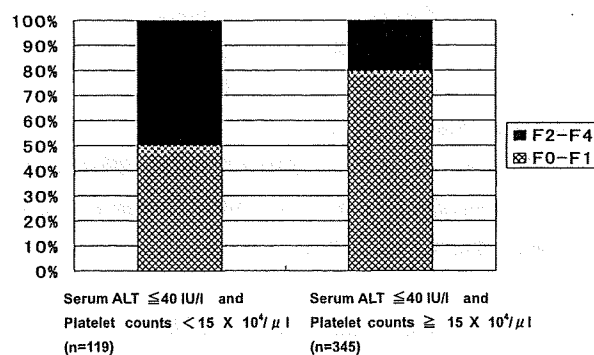


Fig. 2 The relation between platelet counts and the histological findings in the patients with normal ALT.

Forty hundred and sixty four HCV carriers with normal serum ALT ( $\leq 40$  IU/l) were classified according to the platelet counts. Around 20% of patients with ALT  $\leq 40$  IU/l and platelet counts  $\geq 15 \times 10^4/\mu$ l (n=345) were in stage F2-4, whereas approximately 50% of patients with ALT  $\leq 40$  IU/l and platelet count  $< 15 \times 10^4/\mu$ l (n=119) were in stage F2-4<sup>22)</sup>

consensus statement が採用された。

#### Consensus Statement 10:

PEG-IFN・RBV 併用療法において、ウイルス学的非著効に至りやすい症例の特徴は、60 歳以上の高齢者、とくに高齢女性、線維化進行例、過去の IFN 単独治療無効例、投与期間 80% 以下の症例、などが挙げられる。(Level 2a, Grade B)

治療中の HCV RNA の消失時期と SVR との間には密接な関連がある。全国臨床試験の成績では<sup>23)24)</sup>、アンプリコア法で測定した HCV RNA が投与開始後 4 週で消失した症例の SVR 率は 100%~76%、5 週以降 12 週までに消失した症例でも 73%~71% と高率であった。しかし、13 週以降 24 週までに消失した症例では 36%~29% で 48 週治療では再燃が増え、24 週以降に陰性化した症例からは 1 例も SVR が得られなかった。従って、治療中の HCV RNA 陰性化時期および減少率は治療効果の予測に有用であり、HCV RNA 測定時期は、4 週、12 週、24 週が推奨される。

HCV RNA (アンプリコア法) が 12 週で 2 log 以上の低下または 24 週で陰性化が得られなければ、SVR は得られない。従って、欧米の practice guideline では、このような症例に対して治療中止が推奨されている。しかし、わが国における 52 例の後ろ向き検討では、再燃

例, 無効例における治療終了後 6 カ月の ALT 正常化率はそれぞれ 56% (5/9), 62% (8/13) で, 1 例を除いて全例で治療終了 2 年後までの長期の biochemical response が得られた<sup>27)</sup>. 従って, 欧米と異なりわが国においては以下のコンセンサスが得られた.

#### Consensus Statement 11:

**Genotype 1 型において, HCV RNA が 12 週で 2 log 以上の低下または 24 週で陰性化が得られなければ, 48 週間の標準治療ではウイルス学的著効は得られない (Level I, Grade A).** しかし, 24 週時 HCV RNA が陰性化しなくても長期の biochemical response が得られることがあり, ALT が正常化していれば治療を継続する意義がある. (Level 4, Grade C)

Genotype 1 に対する 72 週投与の有用性については, これまで 5 つランダム化比較試験が報告されている<sup>28)~32)</sup>. いずれも IFN の治療法や無作為化する対象症例が異なるため, これらの結果を画一的に評価することはできない. しかし, サブ解析をすると HCV RNA が 13~24 週に陰性化する, いわゆる late virological responder では 72 週投与の有用性が示されている.

わが国においても, genotype 1b 高ウイルス量 113 例において, 48 週投与群と HCV RNA が陰性化してから 44 週間延長投与する群で無作為比較試験が行われており, SVR 率は通常投与群で 36%, 延長投与で 53% であり, 特に HCV RNA が 16~24 週に陰性化した症例で延長投与の SVR 率が有意に高かった (9% vs. 78%,  $p=0.005$ )<sup>33)</sup>. また, Akuta らは, 年齢, 性別, HCV RNA 陰性化時期を合わせた case-control study を行い, 48 週投与 ( $n=130$ ) のウイルス学的著効率が 33% であったのに対し, 72 週投与 ( $n=65$ ) では 62% と高率であり, 特に 70 番 91 番コア変異例と ISDR 野生例で 72 週投与の有用性があったと報告している<sup>34)</sup>. 従って, Genotype 1 型において, HCV RNA (アンプリコア法) が 12 以降 24 週までに陰性化する症例では 72 週延長投与を推奨する.

最近では, HCV RNA の陰性化の判定には, 従来法より感度の高いリアルタイム PCR 法を用いている. リアルタイム PCR を用いた 72 週投与の有用性については十分なエビデンスはないが, 36 週までに HCV RNA が陰性化した症例からでも 72 週投与で SVR が得られている. 従って, 次の consensus statement が採用された.

#### Consensus Statement 12:

**リアルタイム PCR 法を用いた場合, 36 週までに陰性化すれば 72 週投与でウイルス学的著効率の向上が得られる. (Level 2b, Grade C)**

一方, Genotype 2/3 型における短期投与の有用性については, これまで 6 つのランダム化比較試験が報告されている<sup>35)~40)</sup>. しかし, その有用性については一致した見解が得られていない. 最近 Mangia らは, 12 週短期投与における再燃に関与する因子を解析し, 年齢 45 歳以上, 血小板数 14 万/ $\mu\text{L}$  未満, BMI 30  $\text{kg}/\text{m}^2$  以上が関連すると報告した<sup>41)</sup>. すなわち, これらの再燃因子を有する症例では短期投与は行うべきではなく, 高齢者や線維化進展例の多いわが国では, 一般的に短期投与を推奨されない.

欧米では, 個々の治療効果の規定因子は HCV 陰性化時期などの治療に対するウイルスの反応性に帰納するとの考え方が支配的である. 従って, 欧米の practice guideline では治療中のウイルスの反応性のみによる画一的な推奨が行われている. しかしわが国では, 再燃因子の有無によりたとえ同様の治療中の反応性が得られたとしても最終治療効果は異なることが示唆されている. 例えば, Akuta らは viral kinetics に関与する因子を検討し, 同じ EVR が得られても女性と高度線維化例では SVR 率が低いことを報告している<sup>42)</sup>. 従って, PEG-IFN・RBV 併用療法では, 治療中のウイルス反応性を考慮して治療期間を設定すべきであるが, 再燃リスクを有する症例の多いわが国では, 治療期間の最適化には年齢や性別などの再燃因子を考慮すべきである.

Helibling は代償性肝硬変 124 例を RBV 1000/1200 mg (標準投与量) 群と 600/800 mg (低用量) 群に無作為に割付し PEG-IFN と併用療法を行い, 有用性を検討した<sup>43)</sup>. その結果 SVR 率は標準投与量群で 52%, 低用量群で 38% と前者で良好であった. 重篤な副作用はそれぞれ 14%, 18% で, 薬剤減量を必要とした症例は 78%, 57% であった. SVR に寄与する因子は genotype 2/3 と血小板  $150 \times 10^9/\text{L}$  以上であった. 従って, わが国においても代償性肝硬変に対して, PEG-IFN/RBV 併用療法は可能であるが, 副作用出現に対して注意が必要である. (Level I, Grade A)

過去の通常型の IFN (RBV 併用例を含む) に対して無効または再燃した症例に対する, PEG-IFN・RBV 併用療法の有用性を検討したランダム化比較試験はこれまで 7 つある<sup>44)~50)</sup>. これらの SVR 率は 6% から 45%

と様々であるが、とくに過去の治療における再燃例では、再治療効果が高い。一方、AASLDのpractice guideline<sup>1)</sup>では、過去に十分なPEG-IFN・RBV併用療法が行われた再燃・無効例に対しては、PEG-IFN・RBV併用療法の再投与は推奨されていない。しかし最近、過去のPEG-IFN・RBV併用療法の再燃・無効例であっても、PEG-IFN・RBVの再投与により12週でHCV RNAの陰性化が達成されれば、48~72週投与により48%~68%のSVR率が得られたとの報告がある<sup>45)~52)</sup>。再治療により12週陰性化が得られる症例を治療前に同定することは現時点では困難であることや、プロテアーゼ阻害薬の開発状況を考慮すると依然議論の余地はあるが、以下のconsensus statementが採用された。

#### Consensus Statement 13:

**過去のIFN療法の再燃・無効例であっても、PEG-IFN・RBV併用療法の再治療で、HCV RNAの12週陰性化が達成されれば、ウイルス学的著効が期待できる。(Level 2b, Grade B)**

#### 2. 従来型IFNあるいはPEG-IFN単独療法の位置づけ

我が国では、1992年にC型慢性肝炎に対するIFN単独治療が開始され、その臨床的効果が多数報告されている。しかし現在では、1b・高ウイルス量例に対する標準治療はPEG-IFN・RBV併用療法となり、HCV排除を目的とする単独療法の適応は、一部の患者に限定されている。IFNあるいはPEG-IFN単独治療の対象として、1. 低ウイルス症例、2. リバビリン併用困難例(慢性腎不全など)、3. 急性肝炎例、4. 肝癌根治例、5. 維持療法(線維化進展例や抗ウイルス療法抵抗例)が挙げられている<sup>53)</sup>。

アンサーパッドにおいて、「初回治療例において、低ウイルス量の患者にふさわしい治療は？」と質問したところ、PEG-IFNまたはIFN単独療法は60%に支持されたが、最初からIFN・RBVの併用療法を行うとする意見が37%に見られた。欧米のガイドラインではPEG-IFN・RBV併用療法のみを推奨しているが、我が国では初回の低ウイルス量例にはPEG-IFNあるいはIFN単独療法も一定の評価を受けていることが示された。

急性HCV感染は、70%程度が慢性感染に移行するため、治療介入が必要である。急性C型肝炎患者で持続感染への移行が疑われる症例では、発症後12週から24週以内にIFN6MIU週3回あるいはPEG-IFN週1回12~24週間の単独治療が推奨される。しかし、リバビリンの併用が治療効果を向上した成績がなく、単独療法で

十分な有効性が期待できる<sup>54)</sup>。

わが国ではIFNの発がん抑制効果について多くの臨床的検討が行われてきた<sup>55)~57)</sup>。肝硬変例を対象とするメタアナリシス解析ではIFN投与により発癌率が低下することが確認されている。また線維化進展例(F3-F4)においてもIFN投与にてHCVが排除されると発癌率が低下し予後改善効果があることも報告されている<sup>16)</sup>。我が国の成績では、60歳以上の患者への少量長期IFN単独治療は、ALTおよびAFPの低下を誘導し非治療群と比較して肝発癌を抑制することが示されている<sup>56)</sup>。さらに、我が国を含めて複数の施設から肝癌根治治療例に対するIFNの発癌抑制効果が報告されている<sup>57)</sup>。特に、IFN投与群では二次再発、三次再発が低下することも注目すべき効果である<sup>58)</sup>。一方、欧米で実施された前向きランダム化試験(HALT-C)ではPEG-IFN・RBV無反応例に対するPEG-IFN少量長期投与が肝疾患の進展を阻止しなかったことが示された<sup>59)</sup>。すなわちIFN維持療法に関する欧米と我が国の臨床成績が相反する結果が示された。この理由として、我が国の治療対象が高齢であり、かつ肝発癌率が高いことが治療介入による効果の差になっていることが推測され、今後明らかにすべき課題である。

今回、SVRが期待できない場合でも、「IFN長期投与はALT値の低下が見られれば、肝発癌抑制や生命予後の改善効果を期待できるか？」という質問に対し、89%の同意が得られた。

#### Consensus Statement 14:

**肝癌根治例では生命予後延長効果を期待したIFN投与を推奨する。(Level 1, Grade A)**

#### Consensus Statement 15:

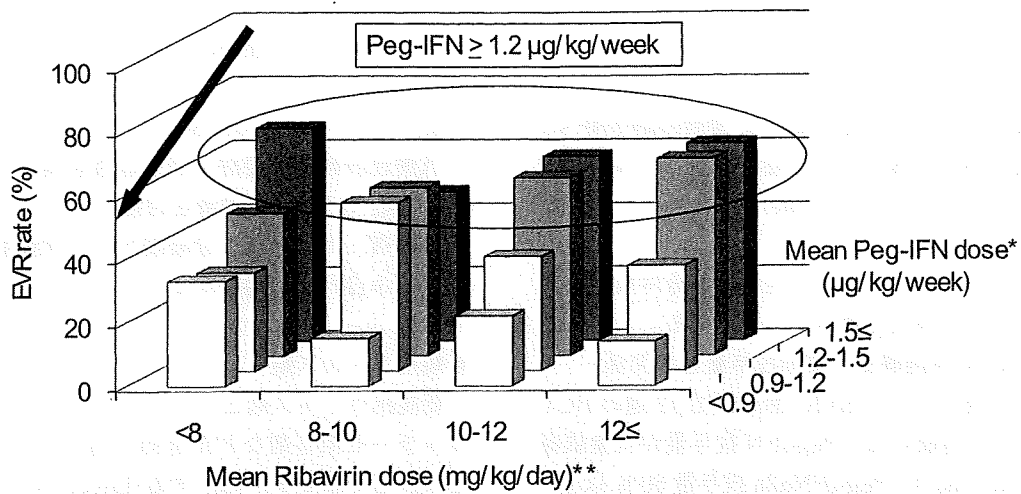
**SVRが期待できない場合でも、IFN長期投与はALT値の低下が見られれば、肝発癌抑制や生命予後の改善効果が期待できる。(Level 2a, Grade B)**

#### 3. 治療方針のコンセンサス

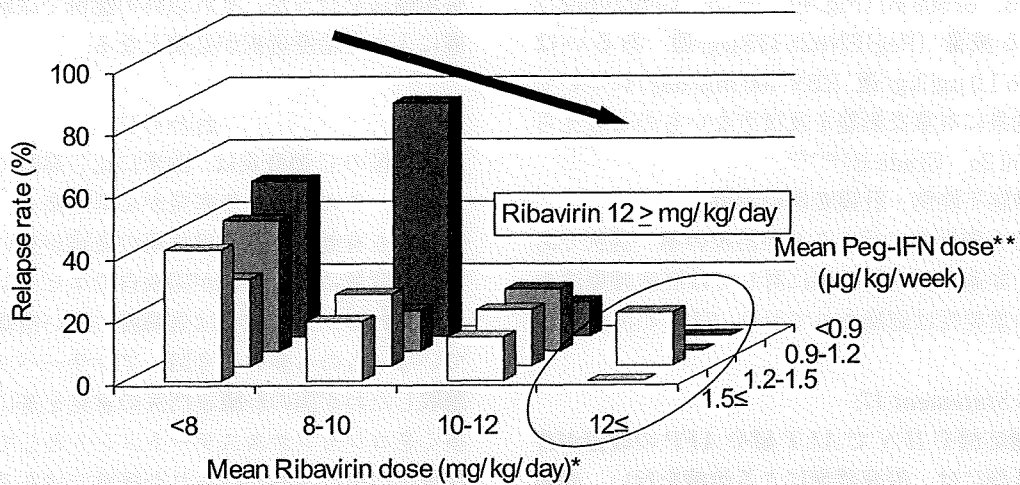
C型肝炎に対する治療方針として、C型肝炎の治療目標、抗ウイルス療法の治療適応、PEG-IFN・RBV併用療法(薬剤投与量との関係)、ウイルス排除不能例・肝硬変例の治療、新規抗ウイルス剤の各項目について、下記のようにまとめた。

##### 治療目標

治療目標の第一は、HCV RNA排除による肝炎治癒であり、IFN治療によってウイルス排除が得られた場合



**Fig. 3** C-EVR rate according to PEG-IFN alpha-2b and ribavirin doses during 12 weeks after start of therapy \*, p<0.0001; Peg-IFN \*\*, p=0.34; Ribavirin (Mantel-Haentzel chi-square test). The c-EVR rates were 54% and 56% for patients who received more than 1.5 µg/kg/week and 1.2-1.5 µg/kg/week of Peg-IFN alpha-2b and declined to an average rate of 38% in patients given 0.9-1.2 µg/kg/week of Peg-IFN alpha-2b, to an average rate of 22% in patients given less than 0.9 µg/kg/week of Peg-IFN alpha-2b. <sup>61)</sup>



**Fig. 4** Relapse rate according to Peg-IFN alpha-2b and ribavirin doses during treatment of patients who completed treatment \*, p=0.0001; Ribavirin \*\*, p=0.15; Peg-IFN (Mantel-Haentzel chi-square test). The relapse rate was 60% in patients receiving less than 6 mg/kg/day of ribavirin, and declined to 41% at 6-8 mg/kg/day, 27% at 8-10 mg/kg/day, 22% at 10-12 mg/kg/day and 11% in patients given ≥ 12 mg/kg/day. <sup>62)</sup>

には、肝発癌抑止効果や生命予後改善が得られる。現時点で最も治療効果の高い抗ウイルス療法は Peg-IFN・RBV 併用療法である。第二の目標として、ウイルス排除ができない場合には肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指すことが重要である。

治療適応

治療適応については、C 型肝炎患者の予後を規定し、薬剤の副作用への対処が可能であると考えられる症例を抗ウイルス療法の対象とする。このうち、良好な治療効果が予測される症例が、“良い適応”症例である。さらに、SVR の可能性が低い高齢者や線維化進展例でも、合併疾患がなければ抗ウイルス療法を提示す

べきであるということに 88% の同意が得られた。

#### Consensus Statement 16:

C型肝炎患者の予後を規定し、薬剤の副作用への対処が可能であると考えられる症例は抗ウイルス療法の対象とする。(Level 6, Grade B/C)

たとえば、SVR の可能性が低い症例でも合併疾患がなければ抗ウイルス療法を提示すべきである。

#### Peg-IFN・RBV 併用療法 (薬剤投与量との関係)

Genotype1 型における EVR (治療開始 12 週の HCV RNA 陰性化) の達成には、Peg-IFN 投与量が用量依存性に関与する (Fig. 3)。Peg-IFN $\alpha$ 2a 投与量 80% 以上<sup>60)</sup>あるいは Peg-IFN $\alpha$ 2b 平均投与量 1.2  $\mu$ g/kg/週以上<sup>61)</sup>を目標とし、極力、減量投与開始は避ける (Level 2b/3, Grade B)。また、Genotype1 型のウイルス陰性化例における治療後再燃には、RBV が用量依存性に関与し、予定投与量の 80% 以上あるいは平均投与量 10 mg/kg/日 (可能であれば 12 mg/kg/日) 以上を目標とする<sup>62)</sup> (Level 2b/3, Grade B) (Fig. 4)。一方、Genotype2/3 型における減量 (PegIFN $\alpha$ 2a 135  $\mu$ g/週 あるいは PegIFN $\alpha$ 2b 1.0  $\mu$ g/kg/週, RBV 400 mg/day) については、治療効果に有意な影響を及ぼさないものと考えられる (Level 2a, Grade B)<sup>63)~65)</sup>。

#### ウイルス排除不能例・肝硬変例の治療

IFN 療法を積極的に行うことが治療の第一選択であるが、IFN 非適応例や無効例に対しては肝庇護療法や瀉血療法の重要性は認識されており、77% の同意が得られた。

#### Consensus Statement 17:

IFN 非適応例や IFN で ALT 値や AFP の改善が得られない症例には、肝庇護剤による治療を行い、効果不十分な場合は、瀉血療法を併用する。(Level 3/6, Grade B/C)

次に、代償性肝硬変では、IFN を主体とした治療で HCV RNA 排除を目指し、非代償性肝硬変では、肝予備能の改善や発癌予防を目標とした治療を行う。代償性肝硬変で発癌予防を目指す場合には、AST・ALT 値、AFP 値の改善を目標とし、IFN のみでなく肝庇護剤、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療することが望ましい。AASLD guideline<sup>1)</sup>では、“C 型慢性肝疾患に対して抗ウイルス療法が奏功しない場合、肝移植を考慮する”という方針のみにとどまるのに対し、肝不全への進展、発癌予防に向けた

わが国独特の肝庇護療法に対して、91% の同意が得られた。

#### Consensus Statement 18:

代償性肝硬変で発癌予防を目指す場合には、AST・ALT 値、AFP 値の改善を目標とし、IFN のみでなく肝庇護剤、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療する。

#### 新規抗ウイルス剤

新規抗ウイルス剤として、プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤などが有効であり、PEG-IFN/RBV との併用で著効率が向上する (Level 1b, B)。特に、プロテアーゼ阻害剤である Telaprevir (VX950) に Peg-IFN・RBV を加えた 3 者併用療法では、新規症例で 6~7 割<sup>66)</sup>、PEG-IFN・RBV 併用療法の再燃例で約 7 割、無効例でも約 4 割に SVR を認めている。

今後の治療方針として、より早期のウイルス排除が期待される線維化進展例や高齢者では PEG-IFN・RBV 併用療法を行うが、それ以外の症例では新規治療を考慮に入れた治療選択が必要となる。

#### おわりに

わが国の C 型肝炎は、欧米に比し高齢で組織進展例が多い。このため、年率発がん率が高く、IFN 治療に対しても有効率が低く副作用の発現が多い。このような患者背景に即したわが国独自のエビデンスの確立が求められるが、現状では信頼度の高い情報が集積されていないものも多い。今回、アンサーパッドを用いて聴取したわが国の肝臓専門医の意見を基に、これらの多くをコンセンサスステートメントとしてまとめた。肝臓専門医の共感が得られた提言ではあるが、国際的に承認されるためには全国的な多施設研究による今後の検証が必要である。その一方で、わが国の患者の現状は欧米の患者の未来像を示している可能性が高いことから、日本の実情に即したガイドラインを海外にむけて発信し批判の俎上に載せることは、日本肝臓学会が果たすべき重要な役割と考える。このため、本論文に Informative statement や Recommendation を追記して Hepatology Res. にも掲載する。

#### 文 献

- 1) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology

- 2009; 49: 1355—1374
- 2) Pietschmann T. Virology: Final entry key for hepatitis C. *Nature* 2009; 457: 797—798
  - 3) Gale M Jr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 939—945
  - 4) Moriya K, Nakagawa K, Santa T, et al. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 4365—4370
  - 5) Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002; 122: 366—375
  - 6) Nishina S, Hino K, Korenaga M, et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology* 2008; 134: 226—238
  - 7) Miura K, Taura K, Kodama Y, et al. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology* 2008; 48: 1420—1429
  - 8) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al. Factors predictive of response to interferon- $\alpha$  therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994; 19: 1088—1094
  - 9) Enomoto N, Sakuma 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* 1996; 334: 77—81
  - 10) Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, et al. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 2008; 48: 1753—1760
  - 11) 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
  - 12) Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, et al. Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J Virol* 2007; 81: 8211—8224
  - 13) 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: 38—47
  - 14) Kenny-Walsh E, for the Irish Hepatology Research group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228—1233
  - 15) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12 (4): 671—675
  - 16) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131 (3): 174—181
  - 17) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METEVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825—832
  - 18) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132 (7): 517—524
  - 19) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, 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* 2005; 43: 599—605
  - 20) Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579—587
  - 21) Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724—1732

- 22) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guideline for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 2008; 38: 27—36
- 23) 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 $\alpha$ -2bとリバビリン48週併用療法の有効性. *肝胆膵* 2004, 49: 1099—1121
- 24) Sakai T, Iino S, Okuno T, et al. High response rates with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS<sup>®</sup>) plus ribavirin (COPEGUS<sup>®</sup>) in treatment-naive Japanese chronic hepatitis C patients: a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial. *J Hepatol* 2006; 44: S224
- 25) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1317—1324
- 26) Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, et al. Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7225—7230
- 27) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load. *Hepatol Res* 2007; 37: 787—792
- 28) 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: 1086—1109
- 29) 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: 451—460
- 30) Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Customizing treatment with peginterferon alfa-2a (40kD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in patient with HCV genotype 1 or 4 infection: interim results of a prospective randomized trial (abstract #390). *Hepatology* 2006; 44: 336
- 31) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688—1694
- 32) Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, et al. Extended treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1-infected slow responders: final results of the SUCCESS study (abstract #141). *J Hepatol* 2009; 50: 58
- 33) Ide T, Hino T, Ogata K, et al. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 70—75
- 34) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J Med Virol* 2009; 81: 452—458
- 35) 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: 2609—2617
- 36) 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: 522—527
- 37) 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: 124—134
- 38) 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: 35—42
- 39) 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: 1837—1845
- 40) Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepa-

- titis C. *Gut* 2007; 56: 553—559
- 41) Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2009; 49: 358—363
- 42) 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: 1686—1695
- 43) Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006; 13: 762—769
- 44) Bergmann JF, Vrolijk JM, van der, Schaar P, et al. Gamma-glutamyltransferase and rapid virological response as predictors of successful treatment with experimental or standard peginterferon-alpha-2b in chronic hepatitis C non-responders. *Liver Int* 2007; 27: 1217—1225
- 45) Diago M, Crespo J, Oliveira A, et al. Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1131—1138
- 46) Carr C, Hollinger FB, Yoffe B, et al. Efficacy of interferon alpha-2b induction therapy before retreatment for chronic hepatitis C. *Liver Int* 2007; 27: 1111—1118
- 47) Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, et al. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1956—1961
- 48) Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2453—2462
- 49) Herrine SK, Brown RS Jr, Bernstein DE, et al. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 719—726
- 50) Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015—1023
- 51) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 528—540
- 52) Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alpha/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136: 1618—1628
- 53) 熊田博光. 「厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策事業 (肝炎分野) 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究 平成 20 年度総括・分担報告書」
- 54) Kamal SM. Acute hepatitis C. a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1283—1297
- 55) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon- $\alpha$  on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051—1055
- 56) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79: 1095—1102
- 57) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 963—967
- 58) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003; 138: 299—306
- 59) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429—2441
- 60) Yamada G, Iino S, Okuno T, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-



- alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 9—16
- 61) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Pegylated interferon 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* 2009; 16: 578—585
- 62) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, et al. 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* 2009; 16: 586—594
- 63) Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609—2617
- 64) Weiland O, Hollander A, Mattsson L, et al. Lower-than-standard dose peg-IFN alpha-2a for chronic hepatitis C caused by genotype 2 and 3 is sufficient when given in combination with weight-based ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15: 641—645
- 65) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. 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* in press.
- 66) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827—1838

## JSH Consensus Kobe 2009: Diagnosis and Treatment of Hepatitis C

Shuhei Nishiguchi<sup>1)</sup>\*, Namiki Izumi<sup>2)</sup>, Keisuke Hino<sup>3)</sup>, Fumitaka Suzuki<sup>4)</sup>,  
Hiromitsu Kumada<sup>4)</sup>, Yoshito Ito<sup>5)</sup>, Yasuhiro Asahina<sup>2)</sup>, Akihiro Tamori<sup>6)</sup>,  
Naoki Hiramatsu<sup>7)</sup>, Norio Hayashi<sup>7)</sup>, Masatoshi Kudo<sup>8)</sup>

**Key words:** chronic hepatitis C diagnosis guideline treatment

*Kanzo* 2009; 50: 665—677

- 
- 1) Hyogo Medical University  
2) Musashino Red Cross Hospital  
3) Kawasaki Medical University  
4) Toranomon Hospital  
5) Kyoto Prefectural University of Medicine  
6) Osaka City University  
7) Osaka University  
8) Kinki University

\*Corresponding author: nishiguc@hyo-med.ac.jp

# C型肝炎に対するインターフェロン 治療と抗ウイルス剤

林 紀夫\*<sup>1</sup> 平松直樹\*<sup>2</sup> 小瀬嗣子\*<sup>3</sup>

**キーワード** C型肝炎 インターフェロン リバビリリン セリンプロテアーゼ阻害剤

## はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) は、1989年、米国の Choo らによって発見された<sup>1)</sup>。従来、非 A 非 B 型肝炎と診断されていた患者の 9 割以上、アルコール性肝障害と診断されていた症例の半数以上が HCV による肝障害であることが明らかとなり、現在、HCV キャリアは全世界で約 1 億 7,000 万人、本邦で約 170 万人と推定されている。HCV 感染が一旦成立すると、健康成人への感染であっても、急性の経過で治癒するものは約 30% であり、感染例の約 70% で HCV 感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。

本稿では、C 型慢性肝炎の治療として、インターフェロン (interferon ; IFN) 治療の進歩をレビューし、さらに、最も治療効果の高い最新の治療として、ペグインターフェロン (pegylated IFN ; Peg-IFN)/リバビリリン (ribavirin) 併用療法について述べる。また、国際的に開発が進んでいる新たな抗ウイルス剤の最近の知見についても紹介する。

## I. IFN 単独治療

C型肝炎に対する IFN 治療は、1986年、Hoofnagle らが、非 A 非 B 型肝炎に対してヒト

組み換え IFN  $\alpha$  を投与し、トランスアミナーゼの正常化を確認したことに始まる。その後、ウイルス検出法 [PCR (polymerase chain reaction ; ポリメラーゼ連鎖反応) 法] が開発され、IFN 治療により炎症が鎮静化するような症例では血中 HCV-RNA が陰性化することが明らかになった<sup>2)</sup>。

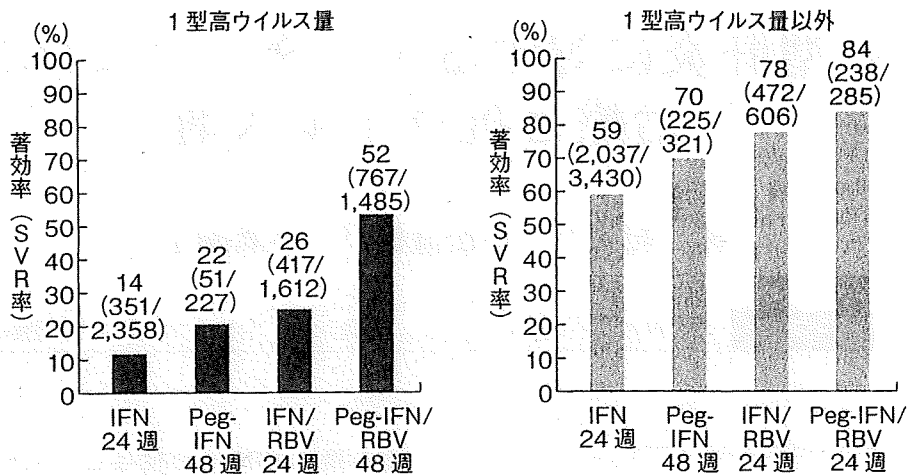
IFN の治療効果は、当初は著効、再燃、無効が約 1/3 ずつとされたが、後にこのような治療効果にウイルス側因子が強く関与することが明らかになった<sup>3)</sup>。すなわち、HCV genotype 1 型 (1b) は 2 型 (2a, 2b) より IFN 治療に抵抗性であり、高ウイルス量では低ウイルス量よりも効果が低い。Genotype 1 型は本邦の C 型肝炎症例の約 70% を占めるが、このうちの高ウイルス症例はきわめて難治であり、IFN 単独投与によるウイルス排除率はわずか 5% であった。以降、こうした難治性 C 型肝炎に対する治療法を中心に、治療効果向上のためにさまざまな工夫がなされてきた (図 1)。

IFN 単独療法の治療効果向上を目指して、IFN 総投与量の増量などが試みられた。1 回投与量を増量する高用量 IFN 投与の試みは、一部の症例で副作用を増強しコンプライアンスが低下したため、著効率の向上にはつながらなかった。一方、genotype 1 型に対する 12 か月間投与

Antiviral Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C

\*<sup>1</sup>Norio Hayashi, \*<sup>2</sup>Naoki Hiramatsu, \*<sup>3</sup>Tsugiko Oze Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine

\*<sup>1-3</sup> 大阪大学大学院医学系研究科 (消化器内科学) \*<sup>1</sup> 教授, \*<sup>2</sup> 講師



IFN；インターフェロン，Peg-IFN；ペグインターフェロン，RBV；リバビリン，SVR；ウイルス学的著効

図1 C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の著効率

において，従来の標準投与期間である6か月投与に比し，治療後の再燃率が低下し著効率が向上した<sup>4)</sup>。これらを受けて，2002年からIFN長期投与が保険適用となり，さらに2005年のIFN自己注射の登場により，このIFN長期投与は一般臨床で広く用いられるようになった。

IFNにポリエチレングリコールを付加させたものが，現在のIFN治療の基本製剤であるPeg-IFNである。Peg-IFNは持続的に吸収され，従来型IFNよりもクリアランスの速度が遅いため，週1回の投与で有効な血中濃度が維持される。

## II. Peg-IFN (IFN)/ribavirin 併用療法

Ribavirinは1972年に発見された経口の核酸アナログであり，*in vitro*においてRNAウイルスおよびDNAウイルスに対し広く抗ウイルス活性を有する。C型肝炎に対しては，ribavirin単独では抗ウイルス活性を認めなかったが，1998年，IFNとの併用により治療効果が向上することが報告された<sup>5)</sup>。

### 1. 欧米での臨床試験

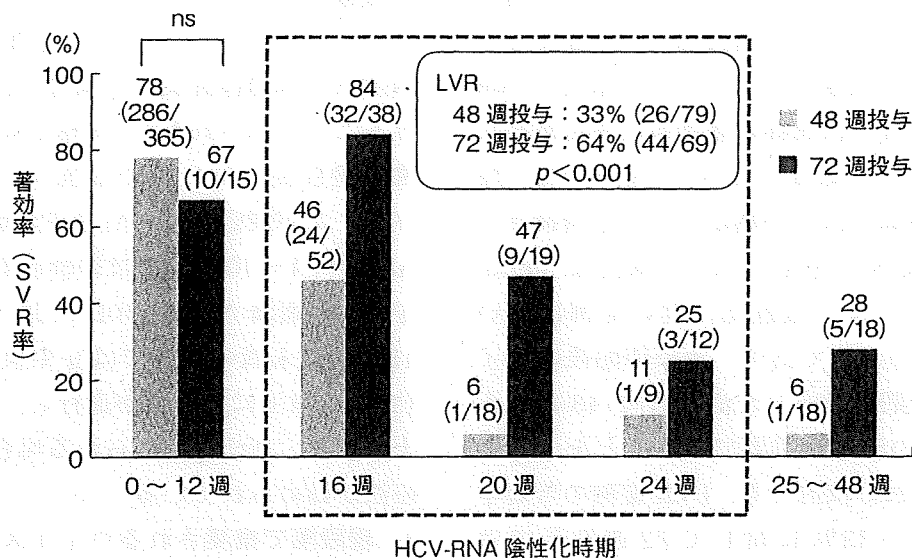
欧米においてIFN/ribavirin併用療法の大規模臨床試験が行われ，IFN単独療法に比し，HCV genotypeやウイルス量にかかわらず著効

率が向上することが明らかとなった。さらに，Peg-IFN/ribavirin併用療法の大規模臨床試験の結果，初回投与のC型慢性肝炎に対する著効率は，genotype 1型では42～52%（48週投与）<sup>6)</sup>，genotype 2/3型では，81～84%（24週投与）と著明な改善を認めた。

Genotype 1型に対するPeg-IFN/ribavirin併用療法では，治療開始後のHCV-RNA減少率が著効率を予測する重要な因子であることが明らかになっている。すなわち，治療開始後12週時点で，治療開始前の1/100以下へのHCV-RNA減少が得られなかった場合の著効率は，0～3%ときわめて低く，また，治療開始後24週以降にHCV-RNAが陰性化した症例は48週投与ではほとんどの症例で再燃する。したがって，こうした治療への反応性が不良な症例では，標準投与期間である48週治療で著効が得られる可能性はほとんどない。

### 2. わが国における治療成績

わが国におけるPeg-IFN/ribavirin併用療法臨床試験では，genotype 1型高ウイルス量のC型慢性肝炎254例に対して48週間，genotype 1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎63例に対して24週間の投与が行われた。投与量は，Peg-IFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/kg 週1回投与，ribavirin



ns, 有意差なし

図2 HCV-RNA 陰性化時期別の著効率 (genotype 1 型高ウイルス量症例)

600mg (体重 40~60kg)/800mg (60~80kg)/1,000mg (80~100kg) 連日投与と設定された。Genotype 1 型高ウイルス量症例の著効率は 48%, 投与中止率は 18% であり, genotype 1 型高ウイルス量以外の症例の著効率は 87%, 投与中止率は 21% であった。いずれも, 従来の IFN 単独治療や IFN/ribavirin 併用療法と比較して良好な治療成績であり, これを受けて, 2002 年 10 月より genotype 1 型高ウイルス量の症例に対する 48 週投与が, 2004 年 12 月より genotype 1 型高ウイルス量以外の症例に対する 24 週投与が保険認可された。

次に, Peg-IFN/ribavirin 併用療法保険認可後の一般臨床における治療成績として, 大阪大学を中心とした Osaka Liver Forum (OLF) 参加施設における多施設共同研究の検討結果を紹介する。解析対象は, Peg-IFN/ribavirin 併用療法を行った C 型慢性肝炎症例 2,788 例のうち, 治療開始後 72 週以上経過した genotype 1 型高ウイルス量の 1,173 症例である。48 週で治療を終了した症例のうち, 治療終了時 HCV-RNA 陰性化例の 31% に治療後 HCV-RNA 再燃を認め, 48 週治療完遂例における著効率は 48% で

あった。

HCV-RNA 陰性化時期別の著効率は, 陰性化時期を治療開始 12 週で区分すると, 48 週間投与では 12 週までの陰性化 (early viral response; EVR) 例での著効率は 78%, 13 週以降 24 週までの陰性化 (late viral response; LVR) 例の著効率は 33% であり, 治療後再燃には HCV-RNA 陰性化時期が強く関係している (図 2)。

### III. Peg-IFN/ribavirin 併用療法の問題と対策

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は, Peg-IFN/ribavirin 併用療法により飛躍的な進歩を遂げた。しかし, 難治性である genotype 1 型高ウイルス量症例における著効率は約 50% にとどまり, 約半数ではウイルス排除が得られないことから, さらなる治療効果の向上が望まれる。以下に主に genotype 1 型について, 治療法の工夫についての知見をまとめる。

#### 1. 最適な治療期間

Genotype 1 型, 特にウイルス陰性化の遅い症例に対して, 治療期間の延長 (72 週投与) が試

みられている。Bergら<sup>7)</sup>は、genotype 1 型 C 型慢性肝炎における 48 週投与と 72 週投与の無作為割り付け試験を行った。この結果、EVR が得られた症例では両群の著効率に差を認めなかったが、EVR が得られなかった症例では、72 週投与の著効率のほうが高かった (48 週投与 : 17%, 72 週投与 : 29%)。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) の決定が重要であることを示している。われわれの検討でも、LVR 症例の著効率は 48 週投与の 33% に対して 72 週投与では 64% と有意に高く、LVR 症例では投与期間を 72 週に延長することが重要である。

## 2. Adherence と治療効果

Genotype 1 型に対する Peg-IFN/ribavirin 併用療法では、薬剤 adherence が著効に対して重要な因子であることが明らかになっている。McHutchison らは、著効を得るためには予定投与期間の 80% 以上の期間において Peg-IFN/ribavirin 共に 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<sup>8)</sup>。また、OLF 多施設共同研究における解析結果から、治療開始 12 週での HCV-RNA 陰性化である EVR 症例には、Peg-IFN 投与量が重要であり、特に標準投与量の 80% 以上 (1.2 $\mu$ g/kg/週) の投与量において、有意に高率に EVR が得られている。一方、EVR が得られた症例における 48 週併用治療後の再燃の有無には、ribavirin 投与量が強く関与しており、ribavirin の用量依存的に再燃率が低下する。薬剤投与量の調節は、われわれが治療効果に介入できる唯一の因子であり、最適な投与量を維持することにより著効率の向上につながるものと期待される。

## 3. ALT 正常無症候性キャリア (persistently normal ALT; PNALT) の治療

ALT 正常の無症候性キャリアは、従来の IFN 単独療法では著効率がきわめて低かったことが

ら積極的な抗ウイルス療法はなされていなかったが、Zeuzem らにより、Peg-IFN/ribavirin 併用療法では慢性肝炎例と同等の治療効果が得られることが示された<sup>9)</sup>。本邦でも、血清 ALT 正常 C 型肝炎症例に対する抗ウイルス治療ガイドラインが策定され、ALT 正常例のうち、血清 ALT 値 31~40IU/l では慢性肝炎に準じた治療を行い、血清 ALT 値 30IU/l 以下で血小板数が 15 万/ $\mu$ l 未満の症例では肝生検を施行し、F2 (stage) 以上に線維化が進行し、A2 (grade) 以上の壊死・炎症が認められる場合は抗ウイルス療法が勧められている。

## 4. 現段階で推奨されるウイルス反応性を考慮した治療法

以上のように、genotype 1 型に対する Peg-IFN/ribavirin 併用療法は 48 週投与を基本とするが、治療開始後 13~24 週で HCV-RNA が陰性化する LVR 症例では 72 週の長期投与が有用である。逆に、治療開始 4 週までに HCV-RNA が陰性化する症例では 24 週投与でも十分な治療効果が得られる可能性があるため、副作用の程度いかんでは 48 週以内の治療終了を考慮しうる。

## IV. 新規抗ウイルス剤

新たな C 型肝炎治療薬として、抗ウイルス作用の増強を目的とした新しい IFN 製剤、ribavirin のプロドラッグのほか、HCV 選択的抗ウイルス剤であるプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤などがあり、さらに免疫賦活作用の増強を目的とした各種薬剤が開発中である (表 1)。

### 1. プロテアーゼ阻害剤

プロテアーゼ阻害剤は HCV の非構造蛋白の切り出しを抑制することでウイルスの増殖を抑制するだけでなく、ウイルスに対する宿主免疫応答を高める可能性もあり注目されている。Telaprevir は、単剤でウイルス量を 1/100 から

表1 新たなC型肝炎治療薬

1. 抗ウイルス作用の増強	
・新しいIFN製剤	albuferon <sup>®</sup>
・新しいリバビリン様製剤	viramidine
・HCV選択的抗ウイルス剤	
プロテアーゼ阻害剤	telaprevir boceprevir TMC435350 MK-7009 R7128 PF-00868554
ポリメラーゼ阻害剤	
HCV-RNA複製阻害剤	
2. 免疫賦活作用の増強	
・TLRアゴニスト	CPG10101 isatoribine ANA975
・DCワクチン	
・免疫修飾剤	nitazoxanide

1/1,000にまで抑制し、欧米のフェーズII試験でも有望な結果が得られているが、2週間の治療中に高率に変異ウイルスが出現し、抗ウイルス効果が減弱することが報告されており、単独療法での完全なウイルス排除は期待できないと考えられる。

Telaprevirの「PROVE-1」試験では、genotype 1型の未治療C型肝炎に対して検討し、対照のPeg-IFN/ribavirin 48週投与群の著効率41%に対して、telaprevir/Peg-IFN/ribavirinの3剤併用12週投与+Peg-IFN/ribavirin 12週投与群では著効率が61%と有意に向上した。もう1つの臨床試験である「PROVE-2」試験でも同様の成績が得られており、3剤併用は現在の標準治療であるPeg-IFN/ribavirinの48週間治療を24週間治療に短縮する可能性がある。また、現在の標準治療が成功しなかった症例を対照とする「PROVE-3」試験が進行中で、本邦においても現在フェーズIII試験が行われている。

プロテアーゼ阻害剤boceprevirのフェーズII試験では、対照とした標準治療群では著効率が38%であったのに対して、標準治療4週間後にboceprevirを追加した群では著効率が

74%、48週間3剤を併用した群の著効率は66%であり、boceprevirを併用することにより治療効果は向上した。さらに、TMC 435350は1日1回投与で有効血中濃度が得られ、現在フェーズII試験が進行中である。

これらの結果は、プロテアーゼ阻害剤にPeg-IFN/ribavirinを併用することにより、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異ウイルスは抑制され、強力な抗ウイルス効果を得ることができると示しており、現在世界的に大規模臨床試験が進行中である。

## 2. ポリメラーゼ阻害剤

HCV遺伝子を複製するポリメラーゼも結晶構造が明らかにされ、阻害剤の開発が進んでいる。しかし、初期に開発されたポリメラーゼ阻害剤は有効性や副作用に問題があり、その開発は中止された。現在、第一世代の核酸型のポリメラーゼ阻害剤で開発されているのはR7128で、Peg-IFN/ribavirin併用療法に上乗せして、投与4週目のウイルス量を強力に抑制した。

これら第一世代の核酸型阻害剤はプロテアーゼ阻害剤に比較して抗ウイルス活性はかなり劣っているが、三リン酸体の構造をもったまま投与できる第二世代のポリメラーゼ阻害剤は活性が強く、7種類の阻害剤が現在臨床試験中である。

## 3. Toll-like receptor (TLR) アゴニスト

HCVの排除には、先天免疫と獲得免疫応答が必要である。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。TLR9アゴニストであるCPG 10101では、4週間投与において平均1.69 logIU/mlのHCV-RNA減少が得られたと報告されており、TLR7アゴニストであるisatoribineでも、7日間投与によって平均

0.76 logIU/ml の HCV-RNA 減少が認められている。今後、IFN 製剤にこうした免疫修飾剤を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ものと考えられる。

## おわりに

C 型慢性肝炎の治療は、IFN 単独治療から、Peg-IFN/ribavirin 併用療法の登場により、飛躍的な進歩を遂げた。しかし、難治性である genotype 1 型高ウイルス量症例においては、約半数ではウイルス排除が得られず感染が持続している現状があり、治療効果向上には、genotype と HCV-RNA 量に従った画一された治療方針だけでなく、個々の症例の抗ウイルス療法への反応性を考慮に入れた治療期間や投与量の決定が必要である。また、プロテアーゼ阻害剤は、genotype 1 型に対しても強い抗ウイルス効果が期待でき、今後のプロテアーゼ阻害剤/Peg-IFN (+ ribavirin) 併用療法の大規模臨床試験の結果が待たれる。

## 文献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989, 244 : 359-362.
- 2) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, *et al* Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Hepatology* 1992, 15 : 37-41.
- 3) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, *et al* Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 877-883.
- 4) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, *et al* Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C. a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1995 ; 21 : 291-297.
- 5) 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 : 1485-1492.
- 6) 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 : 346-355.
- 7) 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 : 1086-1097
- 8) 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 : 1061-1069
- 9) Zeuzem S, Diago M, Gane E, *et al* Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004 , 127 : 1724-1732.

## &lt;特別寄稿&gt;

## ユニバーサル HB ワクチネーション：是か非か？

田中 靖人<sup>1)</sup> 四柳 宏<sup>2)</sup> 矢野 公士<sup>3)</sup> 酒匂 赤人<sup>4)</sup> 三田 英治<sup>5)</sup>  
 松浦健太郎<sup>1)</sup> 林 和彦<sup>6)</sup> 柘植 雅貴<sup>7)</sup> 田尻 和人<sup>8)</sup> 吉岡奈穂子<sup>9)</sup>  
 藤澤 知雄<sup>10)</sup> 内田 茂治<sup>11)</sup> 小池 和彦<sup>12)\*</sup>

索引用語： B型肝炎ウイルス ワクチン 性行為

## はじめに

平成 21 年 6 月 4 日 第 45 回日本肝臓学会総会 工藤正俊会長のご提案により「ユニバーサル HB ワクチン：是か非か？」というタイトルでワークショップが企画された。

本邦において 1986 年に導入された母子感染予防対策により B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアは激減した。一方、性交感染 (STD) を中心とした B 型急性肝炎は、いまだ減少傾向になく、また国際交流が盛んになったため成人感染で慢性化した HBV genotype A (HBV/A) や海外からの HBV キャリアの移住など母子感染予防だけでは、HBV 感染を完全に制圧できない状況である。

B 型急性肝炎は、感染症発生動向調査における全数把握の 5 類感染症に分類されているが、その実態は正確には把握されていない。WHO から推奨されている全出生児を対象とした HB ワクチン接種 (universal vaccination, 以下 UV) の是非を問うためには、献血者や一般

住民における年齢別 HBs 抗原陽性率、さらには近年増加が予測されている欧米型 genotype A の頻度や escape mutant の感染状況を調査する必要がある。すでに、若年男性を中心に STD としての B 型急性肝炎の慢性化例や父子感染を主体とする家族内感染が注目されており、新たな HBV 感染が拡大しつつあることから、B 型慢性肝疾患における HBV genotype の実態も再評価する必要がある。こうした近年の状況を踏まえて、内科医のみならず、小児科医からの先進的な意見が重要であり、今回のワークショップでは UV の是非、さらには UV の接種時期に関する議論が活発に交わされた。なお、本ワークショップに先立って日本肝臓学会の役員・評議員の先生方のご協力を得て、ユニバーサル HB ワクチネーションに関するアンケート調査を実施した。

## 1. B 型急性肝炎の実態

## 1) HBV genotype A の増加

B 型急性肝炎 (AH-B) は現在、改正感染症予防法 5 類に指定され、全数把握の対象であるが、経年的変遷は不明な部分が多い。矢野らの報告によると、国立病院急性肝炎共同研究班の集計の結果、1990 年代に減少傾向にあった AH-B は 90 年代後半に増加傾向に転じている。1990 年代前半に 6.4% であった HBV genotype A (HBV/A) の頻度は漸増し、2000 年代後半には 38.5%、2008 年に至っては 53% を占めた。首都圏においては、HBV/A の増加は 1990 年代後半より始まり、2000 年代に入ると着実に増加傾向を示し、近年では 7 割強を HBV/A が占めた。その他の地域では、2000 年頃から HBV/A の漸増が認められている。これらの報告は、四柳らの首都圏での報告でも同様で、若年男性を中心に HBV/A が増加している<sup>1)2)</sup>。HBV/A の感染ルートに関しては、これまでは同性間性交渉、不特定異性との性交渉であっ

- 1) 名古屋市立大学臨床分子情報医学
- 2) 東京大学感染症内科
- 3) 国立国際医療センター国府台病院・肝炎免疫研究センター
- 4) 国立国際医療センター戸山病院消化器科
- 5) 国立病院機構大阪医療センター消化器科
- 6) 名古屋大学医学部消化器内科
- 7) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学
- 8) 富山大学医学薬学研究部第三内科
- 9) 川崎医科大学肝胆膵内科
- 10) 済生会横浜市東部病院・こどもセンター
- 11) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所
- 12) 東京大学消化器内科

\*Corresponding author: kkoike-ky@umin.ac.jp

<受付日2009年7月24日><採択日2009年7月31日>



たが、現在は特定の異性との性交渉による感染例が見られるようになった。即ち HBV/A のキャリアが既に本邦において広く潜在していることがわかる。実際に、多くが無症候である献血者においても若年男性を中心に HBV/A は約 5% と報告されている<sup>3)</sup>。内田らの報告では、HBV/A は若い男性を中心として 2002 年以降新規感染者の 20% 以上を占めている。

ワークショップの中で、AH-B の全数把握の重要性が議論され、今後の検討課題となったが、現時点での国立機構のデータから推測すると、AH-B による新規の推定入院患者数は年間 1800 人程度で、軽症や潜伏感染例も含めると 5000 人以上の新規感染者が想定された。

## 2) HIV/HBV 重感染の増加

小池らの全国調査では、HIV 患者における HBs 抗原陽性率は 6.4% (377/5998) で、同性愛者が 70% 以上を占めていた<sup>4)</sup>。HIV/HCV 重感染が主に血液製剤を介して感染しているのとは対照的であった。

酒匂らは、2002 年から 2008 年に国立国際医療センターを受診した B 型急性肝炎患者 56 人についてレトロスペクティブに検討し、HIV/HBV 重感染について触れた。若年男性が圧倒的に多く、推定感染経路は同性間性交渉及び異性間性交渉がみられ、梅毒や HIV との重感染例も多い(梅毒の RPR 陽性 4 人/TPHA 陽性 14 人、HIV 診断時が肝炎に先行 12 人/肝炎と同時 3 人/肝炎軽快後 3 人であった)。HBV/A が 26 人と最も多く (46%)、特に、同性間性交渉の内 17 人 (71%) が HBV/A であった。長期にフォローできた 49 人中 3 人 (6%) に慢性化を認めた。また、三田らは大阪医療センターにおける HIV carrier の HBV 感染率を約 10% と報告している。HIV + HBV 重複感染者の大半が HBV/A で、2006-2008 年 HIV carrier の B 型急性肝炎 13 例 (2008 年 10 例) では、11 例が genotype A、残り 2 例が genotype C であった。

以上をまとめると、都市圏の若年男性を中心とした HIV 感染者における B 型急性肝炎の急増は、本邦における HIV 感染者の増加と強い相関があり、今後も増加するものと考えられる。これら HIV/HBV 重感染における 90% 以上が genotype A 感染であり、こうした従来は稀と考えられていた genotype の増加で、今後慢性化が増える懸念がある。

## 3) B 型急性肝炎は治療すべきか？

HBV/A の大きな問題点は、肝炎の遷延化・慢性化する症例が 10% 程度存在する点であり、慢性化を阻止する必要がある。治療のタイミングに関するコンセンサ

スは得られていないが、発症後 2-4 週間の経過で HBV DNA の低下が見られず ALT が遷延化する症例はエンテカビルなどの抗ウイルス療法を行っている施設が多かった。エンテカビルは平均半年程度の投与で慢性化は予防され、薬剤の中止も可能であったとする意見が大半であった。一方で、エンテカビルを最初から導入した方が遷延化しやすいとの意見もあり、今後多数例での検証が必要と思われた。

近年、HIV/HBV 重感染例は増加傾向で、HBV キャリア化の報告も多い。ここで注意しないといけないのは、エンテカビル単独投与による HIV 耐性株の誘導であり、B 型急性肝炎例、特に HBV/A 感染例においては HIV 抗体の検査は必須である。

## 2. B 型慢性肝炎の実態

2001 年、わが国の B 型慢性肝炎患者における HBV genotype の分布は genotype B (HBV/B)、HBV/C が大部分を占め、HBV/A は 1.7% であった。近年、B 型急性肝炎患者においては、都市部を中心に HBV/A が増加していることが報告されている<sup>1)2)5)6)</sup>。松浦らは 2005-2006 年に、全国 16 施設へ通院中であった B 型慢性肝炎患者 1272 例の genotype 分布について再調査した。HBV/A は 44 例 (3.5%)、B は 179 例 (14.1%)、C は 1046 例 (82.2%) であり、2001 年の報告と比べ有意に HBV/A の割合が約 2 倍に増えていた ( $P < 0.05$ )。地域別にみると、関東、沖縄で HBV/A の割合が高かった。遺伝子系統解析からは海外各国より HBV/A は流入し、わが国ですでに複数の株が存在していること、それらの一部は水平感染により国内で蔓延していることが証明された<sup>7)</sup>。臨床的には、肝硬変、肝細胞癌に至る速度は HBV/C ほどではないが、HBV/A の肝炎もこうした進展した肝疾患に至るリスクがある。

## 3. 乳幼児期の HBV 感染の実態

最近、問題になっている父子感染を中心とした家族内感染は重要である。藤澤らは母子感染以外の HBV 感染を検討した結果、父子感染が無視できないことを確認した。国際的な UV は生後 7 日以内、1 カ月、3-6 カ月に HB ワクチンを接種しており、たとえ 2 回の接種だけでも基礎免疫が獲得される。わが国の母子感染予防法では HB ワクチン接種は生後 2, 3, 6 カ月であり免疫獲得まで長期間を要し、脱落例が少なくない。HBV 母子感染予防により母子感染によるキャリア化例は 1/10 に減少したが、予防不成功例の多くは脱落例を含む人

為的な失敗例である。先の父子感染によるキャリア化例と母子感染予防不成功を合わせると毎年 500 人近いキャリアが発生すると推定される。諸外国で行われている新生児を対象とした UV で小児期の新規感染のみならず、成人の B 型急性肝炎も予防できる可能性があり、UV を導入するには国際方式に切り替えるべきと考えられる。

#### 4. ワクチンエスケープ変異の実態

WHO の推奨により、2007 年までに世界 171 カ国で HBV に対する UV が導入されている。その一方で、中国や台湾などから HB ワクチンで感染防御できないワクチンエスケープ変異 (VEM) が報告されている。林らは、B 型肝炎関連疾患における VEM と報告されている S 領域の変異 (T/I126S/N, G145R) の頻度を解析した。その結果、急性肝炎 2 例 (1.6%)、慢性肝炎・肝硬変 12 例 (6.5%)、肝癌 5 例 (17.9%) に存在しており、特に肝癌に多い傾向があった。これらのようなワクチンにより誘導されたのではないが、自然に発生した S 領域の変異 (T/I126S/N, G145R) が VEM と同様にワクチン抵抗性の機能を有するのであれば、費用対効果を含め UV 導入時に考慮すべき問題であると結論付けた。

柘植らは、HBV 関連肝疾患に伴い肝移植を行った 33 症例について、HB ワクチンの有効性と HBs 抗体に対する VEM 出現について検討を行った。移植後の HB ワクチン長期投与により、HBs 抗体獲得率の改善が認められた一方、移植後 1 年以上経過観察が可能であった 29 症例のうち、2 例に HBs 抗体に対する VEM を認めた。いずれの症例も S 蛋白 145 番のアミノ酸変異が確認された。UV は若年者の感染・発癌予防として有用であると考えられるが、HBs 抗体に対する VEM の出現も考慮すべき問題の一つと考えられた。一方、吉岡らは、過去に南アフリカで導入された国家規模のユニバーサル HB ワクチネーションに関連して VEM の出現を前向きに検討した結果を報告した。南アフリカは HBV 高浸淫地区であること、乳幼児の感染は水平感染であることなど本邦と異なる点も多いが、UV により HBc 抗体陽性率からみた HBV 感染率は明らかに減少し、しかも VEM の出現を助長しないと結論付けた。

田尻らは、本邦で広く使用されている HB ワクチン (ビームゲン<sup>®</sup>, genotype C, adr) 接種により得られたモノクローナル抗体 (Mab) の認識する部位と HBV 中和活性につき検討した。臨床分離株の a determinant は多様性があるものの、Mab でも HBV 中和効果が認め

られることから、抗体価が十分上昇すれば genotype が異なる HBV に対しても現行のワクチンが有効であることが示唆された。

#### 5. ユニバーサル HB ワクチネーションの是非

2009 年 2~5 月にかけて日本肝臓学会役員・評議員を対象に、ユニバーサル HB ワクチネーションの是非に関するアンケート調査を実施した。アンケート項目を Table 1 に示す。回収率は全体で約 65% (139/213) であった。

質問 1 : 内科系の回答が 88%, 外科系 9%, 小児科 2%, 放射線科 1% であった (Fig. 1)。

質問 2 : UV 賛成 83% : 反対 16% : その他 1% であった (Fig. 2)。

質問 3 : 賛成の理由 (複数回答可) (Fig. 3)

- B 型急性肝炎が減少しないから 29%
- HBV genotype A が増加し、キャリア化が危惧されるから 38%
- 父子感染の割合が高いから 7%
- 将来の HBV 再活性化の予防 20%
- その他

(性感染予防、肝発癌予防、輸血後肝炎の予防) 6%

質問 4 : UV 接種時期 (Fig. 4)

乳幼児期まで 49%, 中学生まで 43%, 大学生まで 8%

質問 5 : ユニバーサル HB ワクチネーション反対の理由

- ・費用対効果を考えると不要
- ・本邦の医療で財政投融資の優先順位として高くない
- ・副作用の面から勧められない
- ・母子感染の予防だけで十分
- ・B 型肝炎の浸淫度が必ずしも高くない
- ・HIV/AIDS 対策の方が優先
- ・新規 AH-B の全数調査及び新規の母子・父子感染の実態の把握が必要
- ・医療費の高騰化が社会問題としてあるので、UV を導入することによる経済効果をシミュレーションすべきである。

UV 導入に対する賛成意見が多かったが、上記のような解決すべき点もあり、今後の検討課題と思われた。

#### 6. 今後の展望

これまでの問題点として、各医師 (主治医) の 5 類感染症の届出義務に関する認識不足が挙げられる。全出生児を対象としたユニバーサル HB ワクチネーション

Table 1 アンケート内容

第 45 回日本肝臓学会総会

ワークショップ：ユニバーサル HB ワクチン：是か非か？

WHO から推奨されている全出生児を対象とした HB ワクチン接種 (universal vaccination、以下 UV) の是非についてのアンケートのご協力をお願い致します。結果を集計致しまして、肝臓学会総会ワークショップの際に結果をまとめて報告させていただきます。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

1. 先生の専門分野を教えてください。

内科系      外科系      小児科系      その他

2. UV に賛成ですか？      はい      いいえ

3. はいの場合：理由（複数回答可）

- a) B 型急性肝炎が減少しないから
- b) HBV genotype A が増加し、キャリア化が危惧されるから
- c) 父子感染の割合が高いから
- d) 将来の HBV 再活性化の予防
- e) その他（具体的にお願いします）

4. はいの場合：接種時期についてご意見をお願いします。

乳幼児期      ～中学生まで      ～大学生まで

5. いいえの場合：理由をお願いします。

内科系   ■ 外科系   ■ 小児科系   ■ その他

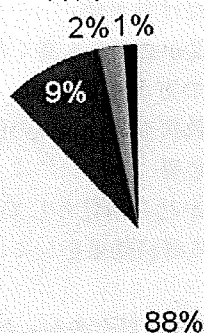


Fig. 1

賛成   ■ 反対   ■ どちらでもない

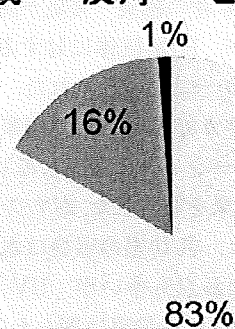


Fig. 2

の是非を検討するためには、5 類感染症の届出を適正化するなどの保健行政対策を講じた上で、医師一人一人

が 5 類感染症の届出義務を認識し遂行する必要がある。加えて、現行の母子感染予防成績、年齢階級別 HBV

Table 1 アンケート内容

第 45 回日本肝臓学会総会

ワークショップ：ユニバーサル HB ワクチン：是か非か？

WHO から推奨されている全出生児を対象とした HB ワクチン接種 (universal vaccination、以下 UV) の是非についてのアンケートのご協力をお願い致します。結果を集計致しまして、肝臓学会総会ワークショップの際に結果をまとめて報告させていただきます。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

1. 先生の専門分野を教えてください。

内科系          外科系          小児科系          その他

2. UV に賛成ですか？          はい          いいえ

3. はいの場合：理由（複数回答可）

- a) B 型急性肝炎が減少しないから
- b) HBV genotype A が増加し、キャリア化が危惧されるから
- c) 父子感染の割合が高いから
- d) 将来の HBV 再活性化の予防
- e) その他（具体的にお願いします）

4. はいの場合：接種時期についてご意見をお願いします。

乳幼児期          ～中学生まで          ～大学生まで

5. いいえの場合：理由をお願いします。

内科系   ■ 外科系   ■ 小児科系   ■ その他

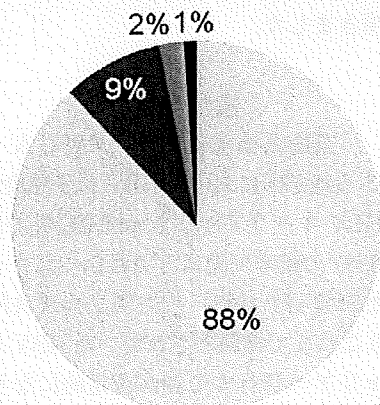


Fig. 1

賛成   ■ 反対   ■ どちらでもない

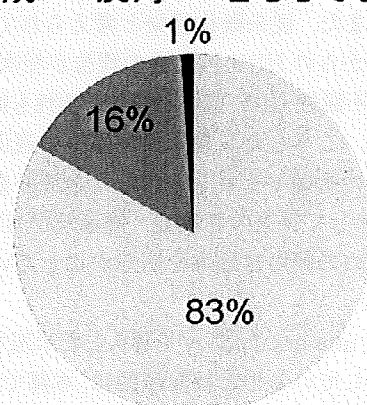


Fig. 2

の是非を検討するためには、5 類感染症の届出を適正化するなどの保健行政対策を講じた上で、医師一人一人

が 5 類感染症の届出義務を認識し遂行する必要がある。加えて、現行の母子感染予防成績、年齢階級別 HBV