

文 献

- 1) Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E : Pharmacokinetics of peginterferons. *Seminars in Liver Disease* 23 : 23-28, 2003
- 2) 八橋 弘 : C型慢性肝炎IFN治療のテーラーメイド医療の実現化に関する研究, 国立病院機構共同臨床研究, 平成17年度報告書1-5, 2005
- 3) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT et al : Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon. *NEJM* 359 : 2429-2441, 2008
- 4) Lok AS, Everhart JE, Wright EC et al : Maintenance peginterferon (pegIFN) therapy to prevent hepatocellular carcinoma (HCC) in patients (pts) with advanced chronic hepatitis C (CHC) : extended follow-up results from the HALT-C Trial. *Hepatology* 2010
- 5) 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* 28 : 9-16, 2008
- 6) Kaiser S, et al : High sustained virologic response rates in HCV genotype 1 relapser patients retreated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin for 72 weeks [abstract 1860]. *Hepatology* 48 : 1140A, 2008
- 7) Jenson DM et al : Retreatment of chronic hepatitis C non-responders to PEG-IFN alfa-2b: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 150 : 528-540, 2009
- 8) McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al : Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 361 : 580-593, 2009
- 9) Awad T, Thorlund K, Hauser G et al : Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials *Hepatology* 51 : 1176-1184, 2010
- 10) 西口修平 : C型慢性肝炎に対してPEG-IFN α 2a とPEG-IFN α 2bの有効性と安全性は本当に同等か : *THERAPEUTIC RESEARCH* 7 : 1021-1027, 2010

* * *

PEG-IFN + RBV併用療法における 体重あたりRBV総投与量の意義

橋元 悟* 八橋 弘*

索引用語：C型慢性肝炎，PEG-IFN，RBV，SVR，RBV投与量

1 はじめに

C型慢性肝炎に対するPEG-IFN + RBV併用療法は、PEG-IFN製剤の違いによりPEG-IFN α -2a(商品名ペガシス) + Ribavirin(商品名コペガス)とPEG-IFN α -2b(商品名ペグイントロン) + Ribavirin(商品名レベトール)が行われている。Genotype 1型・高ウイルス量症例においては、いずれの治療においても約50%のウイルス学的効果(Sustained Virological Response; SVR)と報告されているが、残りの約50%の症例ではSVRを達成できないのが現状である。non-SVRであった症例では、これまでに多数報告されているSVRに寄与する因子(①ウイルス側因子，②宿主側因子，③薬剤因子)をもとに、SVRを達成できなかった原因を追求することは重要であり、次回のウイルス駆除を目指した治療を検討する際には必要不可欠である。

本稿では、PEG-IFN + RBV併用療法の治療成績および中止・減量した症例を含めた当

院の成績を示し、SVR向上の戦略を述べる。

2 PEG-IFN+RBV併用療法の 治療成績

本邦でのPEG-IFN + RBV療法は、2004年12月からPEG-IFN α -2b(ペグイントロン) + RBV(レベトール)が、2007年3月からPEG-IFN α -2a(ペガシス) + RBV(コペガス)が保険認可され、今までに多数例のC型慢性肝疾患患者において導入されてきた。

2010年の「厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)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」¹⁾によると、長崎医療センターを含む国立病院機構30施設において、2004年12月から2009年に導入されたGenotype 1型・高ウイルス量症例に対するPEG-IFN + RBV併用療法登録症例は合計1,987例であった(図1)。その内訳は、男性1,024例(52%)・女性963例(48%)、平均年齢57.5 ± 10.6(18~81)歳であった。年齢分布で見ると、男女とも60

Satoru HASHIMOTO et al : The significance of the total ribavirin dose per body weight in pegylated interferon plus ribavirin combination therapy

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター消化器科 [〒 856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1]

施設	合計
1 長崎医療	278
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	53
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	12
27 米子医療	9
28 道北病	7
29 東京医療	5
30 善通寺病	3
1987	

男性 1,024 (52%) 平均年齢 56.1±11.4 (18~77) F0-2 : 512, F3-4 : 258 (34%)

女性 963 (48%) 平均年齢 58.9±9.4 (18~81) F0-2 : 574, F3-4 : 214 (27%)

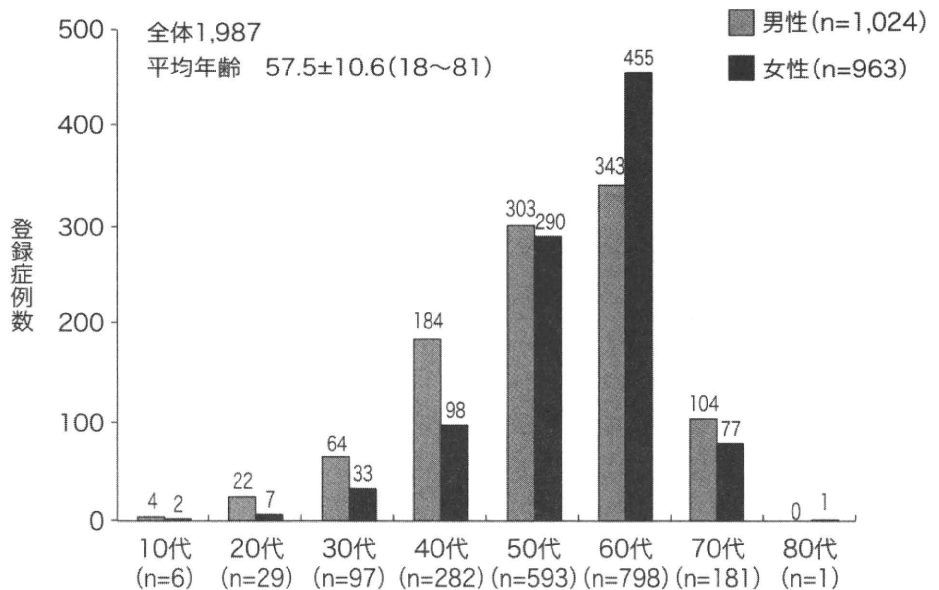


図1 国立病院機構(National Hospital Organization; NHO) studyで登録されたPEG-IFN + RBV併用療法症例の年齢分布(HCV1H, n=1987) (文献1より引用)

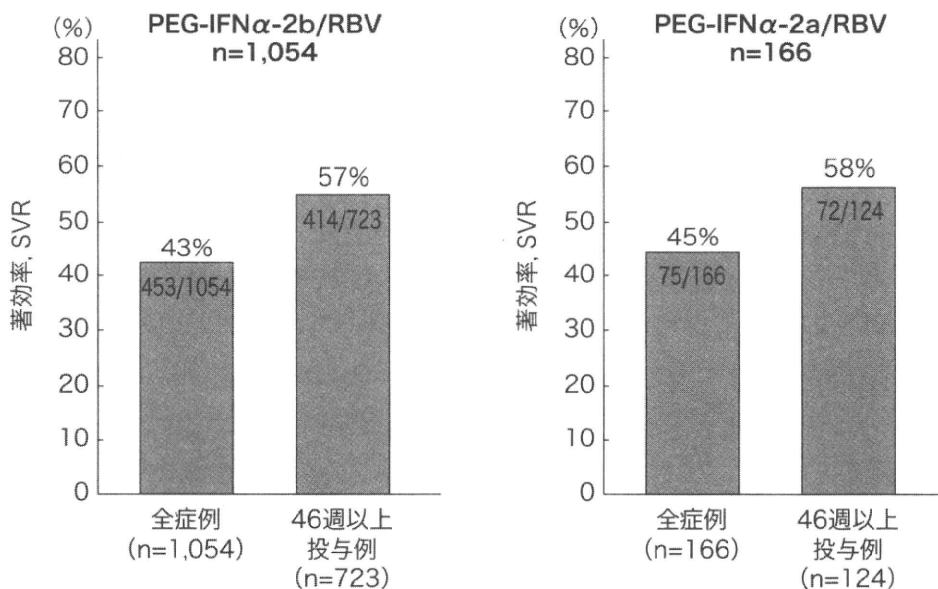


図2 NHO studyにおけるPEG-IFN + RBV併用療法の治療成績(SVR率) (文献1より引用)

表1 当院におけるPEG-IFN α -2a + RBV併用療法の治療前患者背景
PEG-IFN α -2a(40kD) + RBV Genotype 1b n = 95

因子	全症例
年齢(歳)	58.4 ± 8.9
性別 男:女	47 : 48
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 3.4
肝線維化 F0-2 : F3-4 n=90	56 : 34
AST (IU/L)	54.5 ± 27.8
ALT (IU/L)	64.6 ± 38.4
γ -GTP (IU/L)	53.5 ± 51.5
T.Chol (mg/dl)	170.5 ± 28.8
WBC (/ μ l)	4,876 ± 1,328
Neut (/ μ l)	2,536 ± 1,016
Hb (g/dl)	13.9 ± 1.4
Plt ($\times 10^4$ / μ l)	15.2 ± 4.9
AFP (ng/ml)	6 (median)
IP-10 (pg/ml)	453.5 ± 256.2
HCV core Ag (fmol/L)	7,992 ± 8,117
core AA70 W : M	59 : 36
core AA91 W : M	70 : 25

mean ± SD, core AA W : wild, M : mutant

歳代が最も多く、それぞれ343例(33.5%)・455例(47.2%)であった。そのうち、SVR判定可能な1,220例における治療成績を示す(図2)。PEG-IFN α -2b + RBVでは、SVRが43% (453/1054)であり、46週以上投与例では57% (414/723)であった。また、PEG-IFN α -2a + RBVでは、SVRが45% (75/166)であり、46週以上投与例で58% (72/124)であった。

3 長崎医療センターでの治療成績

2007年3月から2010年4月までに長崎医療センターでPEG-IFN α -2a + RBV併用療法を198例に導入した。それらの症例のうち、Genotype 1型以外・治療終了後24週が経過していない・治療経過追跡不可能である症例を除き、治療終了後24週以上経過しSVR判定可能な95例を対象とし、SVRに寄与する因子を検討した。検討項目は、年齢・性別・BMI・肝線維化・血清生化学データ・血球数・

AFP・IP-10・HCVコアアミノ酸変異・PEG-IFN投与量・RBV投与量などとした。

治療前の患者背景を、表1に示す。男性49.5% (47/95)、年齢58.4 ± 8.9歳、インターフェロン治療歴は49.5% (47/95)が初回治療例であった。当院では、治療導入前にほぼ全症例肝生検を施行しており、肝線維化F3-4が37.8% (34/90)であった。対象95例でのITT解析では、治療終了時点でのHCV-RNA陰性化率ETR (End-of-treatment response)は76.8% (73/95)で、終了後24週での陰性化率SVRは44.2% (42/95)であった。SVRに寄与する因子についての単変量解析では(表2)、年齢(若年)・肝線維化(F0-2)・T.Chol(高値)・Neut(高値)・IP-10(低値)・HCVcore70アミノ酸(野生型)・PEG-IFN総投与量(高用量)・RBV総投与量(高用量)が有意な因子であった。単変量解析で有意差を認めた因子に関して、多重ロジスティック回帰分析による多変

表2 PEG-IFN α -2a + RBV併用療法のSVRに寄与する因子についての単変量解析
PEG-IFN α -2a(40kD) + RBV Genotype 1b n = 95

因子	SVR n=42	Non-SVR n=53	P値
年齢(歳)	54.9 ± 8.9	61.1 ± 8.1	0.00042
性別 男:女	21 : 21	26 : 27	0.92722 ※
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.7	24.5 ± 3.8	0.13385
IFN治療歴 初:再	23 : 19	24 : 29	0.35876 ※
肝線維化 F0-2:F3-4 n=90	33 : 7	23 : 27	0.0117 ※
AST (IU/L)	56.6 ± 33.3	52.8 ± 22.7	0.85429
ALT (IU/L)	73.4 ± 48.4	57.7 ± 26.5	0.25455
γ -GTP (IU/L)	58.3 ± 69.2	49.6 ± 30.8	0.25706
T.Chol (mg/dl)	178.3 ± 30.0	164.3 ± 26.5	0.02946
WBC (/ μ l)	5,131 ± 1,328	4,674 ± 1,220	0.23759
Neut (/ μ l)	2,786 ± 1,183	2,337 ± 820	0.03170
Hb (g/dl)	13.9 ± 1.3	13.8 ± 1.4	0.68282
Plt ($\times 10^4$ / μ l)	15.8 ± 5.1	14.7 ± 4.8	0.35080
AFP (ng/ml)	5 (median)	7 (median)	0.11049
IP-10 (pg/ml)	410 ± 260	488 ± 250	0.04381
AA70 W:M	31 : 11	28 : 25	0.03632 ※
AA91 W:M	30 : 12	40 : 13	0.65672 ※
PEG-IFN総投与量(μ g)	7,481 ± 2,619	5,356 ± 3,606	0.00168
PEG-IFN adherence (%)	86.6 ± 30.3	62.0 ± 41.7	0.00168
RBV総投与量(g)	197.4 ± 67.5	136.2 ± 92.5	0.00084
体重あたりRBV総投与量(g/kg)	3.28 ± 1.01	2.15 ± 1.38	0.00002

statistical analysis ; Mann-Whitney U test, ※ Chi-square test

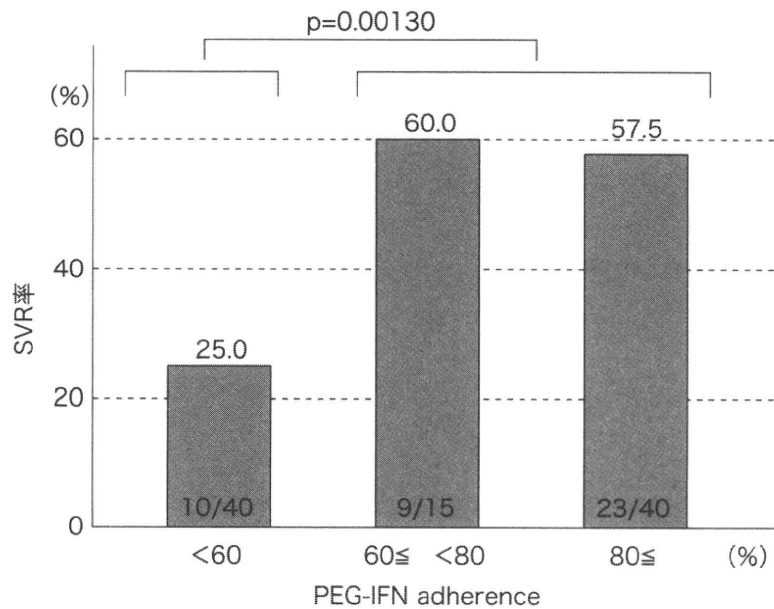
表3 PEG-IFN α -2a + RBV併用療法のSVRに寄与する因子についての
多重ロジスティック回帰分析
PEG-IFN α -2a(40kD) + RBV Genotype 1b n = 95

因子	オッズ比	95%信頼区間	P値
年齢(歳)	0.921	0.862 ~ 0.983	0.01344
肝線維化(F3-4)	0.305	0.110 ~ 0.845	0.02244
体重あたりRBV総投与量(g/kg)	1.961	1.108 ~ 3.470	0.02077

量解析を行うと(表3), 年齢(オッズ比0.921, 95%信頼区間0.862 ~ 0.983, p=0.01344), 肝線維化(オッズ比0.305, 95%信頼区間0.110 ~ 0.845, p=0.02244), 体重あたりRBV総投与量(オッズ比1.961, 95%信頼区間1.108 ~ 3.470, p=0.02077)が有意な因子として抽出された。

C型慢性肝疾患患者における自然経過を考

慮すると, 一般に加齢とともに肝線維化も進行するため, 多変量解析で抽出された「年齢」と「肝線維化」はほぼ同義として解釈することができる。治療経過中に介入することのできる因子は, 前述の薬剤因子であるが, そのうち「体重あたりRBV総投与量」がSVRに寄与している。



statistical analysis: Chi-square test
 PEG-IFN adherence (%) = 180 μ g \times 48本投与を100%としたときの割合

図3 PEG-IFN α -2a + RBV併用療法におけるPEG-IFN投与量別のSVR率

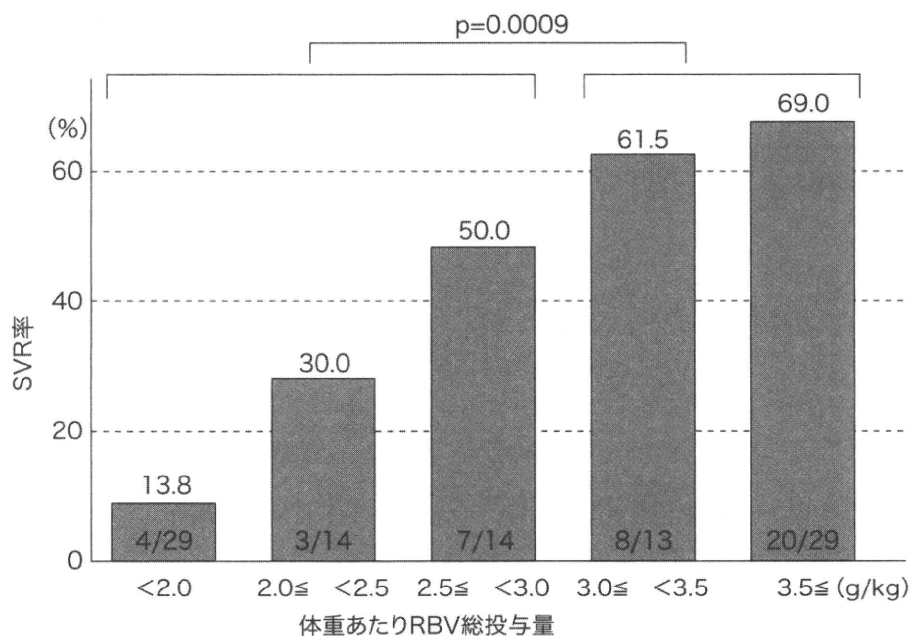
4 薬剤投与量とSVR率の関係

PEG-IFN α -2a + RBV併用療法の解析の結果、SVRに寄与する因子として、単変量解析で有意であったPEG-IFN投与量および多変量解析でも有意であったRBV投与量について、SVRとの関係を示す。

PEG-IFNの投与量は、毎週の血球検査の結果を踏まえて、おおむね1回あたり180 μ gないし90 μ gを投与する。添付文書に従って、血球数などが減量基準に達したときにPEG-IFN α -2aを減量するが、減量によって次回検査で血球数が回復していれば、元の投与量へ復帰させる。きめ細やかな薬剤投与量の調節により総投与量を一定量以上保つよう心がけることが重要である。図3にPEG-IFN adherenceとSVR率の関係を示す。PEG-IFN adherenceが60%に満たない症例ではSVR率が25.0% (10/40)であるのに対し、60%以上80%未満では60.0% (9/15)、80%以上では57.5% (23/40)であり、PEG-IFN adherence

を60%以上に保つことにより約60%のSVRとなる。しかし、治療期間を延長しPEG-IFN adherenceが100%以上となっても(PEG-IFN α -2aを180 μ gで72本投与完遂すればPEG-IFN adherenceは150%となる)、SVRがさらに上昇する傾向にはない。

次に、RBV投与量では、投与量をすべて合算したものを治療開始時の体重で除した値を「体重あたりRBV総投与量(g/kg)」と定義し、SVRとの関係を図4に表す。体重あたりRBV総投与量が2.0g/kg未満だとSVR率はわずか13.8% (4/29)であるが、2.0g/kgを超えるとSVR率が徐々に上昇する。2.0g/kg以上2.5g/kg未満で30.0% (3/10)、2.5g/kg以上3.0g/kg未満で50.0% (7/14)、3.0g/kg以上3.5g/kg未満で61.5% (8/13)、3.5g/kg以上で69.0% (20/29)である。SVR率60%以上を目指すためには、体重あたりRBV総投与量3.0g/kgを目指して投与量を維持することが重要である。



statistical analysis: Chi-square test

図4 PEG-IFN α -2a + RBV併用療法における体重あたりRBV総投与量別のSVR率

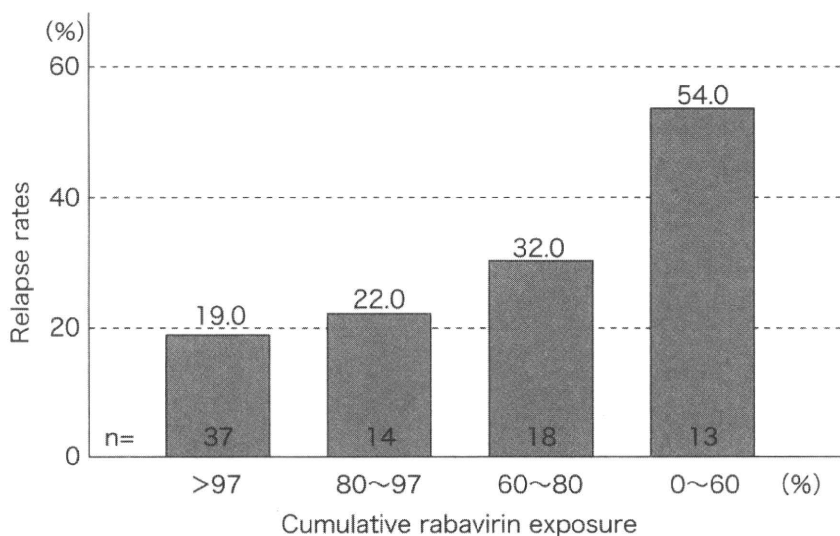


図5 Genotype 1型PEG-IFN α -2a + RBV併用療法におけるRBV減量の再燃率に与える影響 (文献2より引用)

5 投与量向上の工夫

SVRに寄与する因子として多変量解析で抽出された、年齢・肝線維化・体重あたりRBV総投与量のうち、治療中に介入できる因子は、体重あたりRBV総投与量のみである。RBV投与量の重要性については、Reddy

ら²⁾、Furushoら³⁾、Hiramatsuら⁴⁾がそれぞれ報告している。Reddyらは、Genotype 1型に対するPEG-IFN α -2a + RBV併用療法において、RBV予定投与量より投与量が少なくなると、HCV-RNA再燃率が上昇するという(図5)。また、Furushoらによると、Genotype 1型に対するPEG-IFN α -2b + RBVにおいて、

表4 RBV減量方法・減量率とRBV投与量維持のための減量法の提案

減量前の1日RBV投与量	減量後の1日RBV投与量 (減量率%)	減量法の提案 (減量率%)
600 mg	400 mg (33.3%)	600/400 mg 隔日 (16.7%)
800 mg	600 mg (25.0%)	800/600 mg 隔日 (12.5%)
1,000 mg	600 mg (40.0%)	800 mg 隔日 (20.0%)

総RBV投与量が予定量の60%未満ではSVR 29.6%, 60~79%では51.1%, 80%以上で59.2%となることを報告している。さらに, Hiramatsuらは, Genotype 1型に対するPEG-IFN α -2b + RBV併用療法において, RBV減量とともに再燃率が有意に上昇することを報告している。以上のように既報でもRBV総投与量の重要性は強調されているが, 具体的にRBV投与量を維持するために筆者が心がけている工夫をいくつか述べる。

1. 再増量

PEG-IFN α -2a + RBV併用療法では毎週血球数確認が義務づけられているが, 血球減少のためにやむを得ず薬剤を減量しても, 減量したことにより次週, 血球が回復している場合には, 積極的に再増量を行うようにしている。1週間ごとに投与量を加減するきめ細やかな管理が重要と考える。

2. 交互投与

添付文書に記載されている減量法は, RBV 1,000 → 600 mg・800 → 600 mg・600 → 400 mgのように規定されているが, この減量法に従えば, 減量後には1日RBV投与量を25~40%減量した計算になる(表4)。筆者らは, 添付文書通りの減量法ではなく, 1日あたり100 mgずつの減量になるように隔日投与を試みている。例えば, 1日800 mgからの減量

は, 800 mgと600 mgの隔日投与とし, 平均して1日700 mgの内服となるように調節し, 減量を最小限にしている。これにより, 過剰な減量を回避し, 結果的にRBV総投与量を維持することができると考えている。ただし, この減量法はpreliminaryなものであり, 今後症例を集積して再検討する必要がある方法であるため, 本稿での言及はこの程度にとどめる。

3. 延長投与

RBV投与による貧血のために減量を余儀なくされた場合, RBV投与量不足のために再燃をきたすケースは前述のように多い。Genotype 1型・高ウイルス量では通常48週間投与であるが, 投与期間を延長することによりRBV総投与量を増やすことができる。

6 おわりに

本稿ではPEG-IFN + RBV併用療法における体重あたりRBV総投与量の意義について, これまで治療効果の判明している症例を中心に解説した。Adherenceの向上によりSVR率は60~70%程度までの上昇は期待できるものの, その一方でそのような対処によってもSVRを達成できない症例も存在することは事実である。そのような症例では, 単に投与量のみ工夫では凌駕できない, 治療抵抗因子

(宿主因子；IL28B SNP, ウイルス因子；コア変異・ISDR変異)が関与しているものと思われる。今後、さらなる症例の蓄積を行うとともに、Adherenceのもつ意義を検討していくことが必要と考えられる。

文 献

- 1) 八橋 弘, 他：厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)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. 2010
- 2) Reddy KR, Nelson DR, Zeuzem S et al : Ribavirin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. J Hepatol 50 : 402-411, 2009
- 3) Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K et al : Association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol Hepatol 23 (7 Pt 1) : 1094-1104, 2008
- 4) 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 16 (8) : 586-594, 2009 (Epub)

*

*

*

2

肝炎の臨床

(6)

C型肝炎治療無効例に対する再治療

八橋 弘, 橋元 悟, 柳 謙二

重要な
ポイント

- ▶無効例に対する再治療での著効率は16.3%である。
- ▶無効例に対する再治療では、PEG-IFN/リバビリン併用療法72週治療を基本として、12週目のEVRの反応を見極めることが大切である。
- ▶無効例に対する再治療は、新規抗ウイルス剤を加えた3剤併用療法が主流となると予測される。

はじめに

C型肝炎の抗ウイルス治療は、この10年間で、従来型のインターフェロン (IFN) 単独療法から、ペグインターフェロン (PEG-IFN) とリバビリン併用療法へと大きく進歩した。治療成績も、難治性である「HCV1b, 高ウイルス群」での著効 (SVR: Sustained Virological Response) 率、すなわちウイルス排除率は、IFN 単独療法時代の約10%から約50%にまで上昇し、HCV2a, 2b型では約80%に達するようになった。

しかし、このPEG-IFN/リバビリン併用療法を用いてもHCV1b, 高ウイルス群では、約半数の例でウイルスが残存し、1回の治療では治癒させることができない。これらの例に対する再治療をどのように行うべきか、わが国においても、その検討が徐々に進みつつある。一方、欧米では、PEG-IFN/リバビリン併用療法の臨床試験は、わが国よりも先行して実施されたことから、PEG-IFN/リバビリン併用療法再燃例、無効例に対する再治療成績についての大規模臨床試験の成績が報告されている。本稿では、諸外国から報告された無効例に対する再治療成績について紹介する。

I. 無効例の定義

再治療対象者は、前治療の反応性から、再燃 (Relapse) 例と無効 (Non-response) 例に大別される。再燃例とは、前回治療中に血中のHCV RNA量が検出感度以下 (50IU/ml) に低下するも治療終了後HCV RNAが検出される例である。一方、無効例とは、治療中に血中のHCV RNA量が検出感度以下 (50IU/ml) にまで低下しない、治療期間中、持続的に陽性となった例である¹⁾。

2006年、米国FDA (食品医薬品局: Food and Drug Administration) の抗ウイルス薬諮問委員会では、HCV抗ウイルス薬を用いた再治療の臨床試験に関する各種用語について協議されている^{1), 2)}。本委員会での無効例 (無反応例: Non-response) の定義を列記すると、

- ① 前治療の治療薬剤としては、IFN単剤ないしIFNを中心とした多剤併用療法であること。PEG-IFN/リバビリン併用療法を含む。
- ② 前治療において、12週までのHCV RNA量が2 log₁₀低下しない、ないし、24週目の時点でHCV RNAが検出されていること。
- ③ 前治療において12週までのPEG-IFN投与

量、リバビリン投与量とも予定量の80%以上を超えていること。

④ 再燃例が混在しないように、前治療での反応性を十分検討すること。

の4点が明記されている。

II. IFN単独, IFN/リバビリン併用療法, 無効例に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法での再治療成績

IFN単独, IFN/リバビリン併用療法, 無効例に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法での再治療成績に関して, 代表的な論文を順に紹介する。

2004年, Shiffmanらは, 604例の無効例に対するPEG-IFN α 2a/リバビリン併用療法48週間治療の治療成績を報告している³⁾。なお604例の前治療歴は, IFN単独治療は219例, IFN/リバビリン併用療法は385例であり, またHCV1型の頻度は89%(539例)である。604例中18%の例でSVRが得られ, 治療歴がIFN単独治療例は28%, IFN/リバビリン併用療法例では12%のSVR率であったという。SVRに寄与する因子としては, 前治療の方法, 人種, 年齢, Genotype, 投与前ウイルス量, 肝硬変, AST/ALT比を報告している。

同様に, 2005年, Krawittらは, 再燃66例と

無効116例に対するPEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法48週間の成績を, それぞれ55%と20%のSVR率と報告している⁴⁾。無効116例での因子別のSVR率は, 表2-2-10に示すように, 前治療IFN単独治療例は27%, IFN α /リバビリン併用療法例は18%, HCV GenotypeがG1は17%, G2/3では57%で, 年齢40歳未満では38%, 40歳以上で17%であり, 無効例ではHCV Genotype ($P = 0.03$)と年齢 ($P = 0.03$)が関与していたと報告している。

2005年, Jacobsonらは, 表2-2-11に示すように, PEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法の投与量が異なるプロトコルでの再治療比較試験を行っているが, IFN α /リバビリン併用/無効例のSVR率は8%(17/219例)で, PEG-IFN α 2bおよびリバビリンの投与量ではSVR率(10% vs 6%)に差がみられなかったと報告している⁵⁾。

2006年, Shermanらは, 212例の無効例のSVR率は23%(48/212例)で, 前治療歴, HCV GenotypeのSVR率を表2-2-12のように報告している⁶⁾。

IFN単独, IFN/リバビリン併用療法, 無効例に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法の成績をまとめると, SVR率は20%前後で, 前治療歴がIFN単独例ではIFN/リバビリン併用療法よりもややSVR率が高い傾向にあり, Genotypeでは

表2-2-10 再治療成績 (SVR率%)

	前治療			
	無効 (23/116 : 20%) SVR率 (%) (n/N)	P値	再燃 (36/66 : 55%) SVR率 (%) (n/N)	P値
前治療				
IFN単独	27 (6/22)	0.38	60 (9/15)	0.77
IFN α /RBV併用	18 (17/94)		53 (27/51)	
HCV genotype				
G1	17 (19/109)	0.03	53 (26/49)	0.78
G2/3	57 (4/7)		59 (10/17)	
年齢				
< 40	38 (5/13)	0.03	53 (26/49)	0.44
≥ 40	17 (18/103)		59 (10/17)	

RBV : リバビリン [Krawitt, E.L., et al. : J. Hepatol. 43 : 243-249, 2005⁴⁾より引用]

表2-2-11 再治療成績 (SVR率%)

前治療の種類と反応性	総計	PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/week +/RBV800mg/day	PEG-IFN α 2b 1.0 μ g/kg/week +/RBV1,000~1,200mg/day
	SVR率 (%) (n/N)	SVR率 (%) (n/N)	SVR率 (%) (n/N)
IFN α /RBV併用/再燃	42 (23/55)	50 (15/30)	32 (8/25)
IFN α /RBV併用/無効	8 (17/219)	10 (10/105)	6 (7/114)
IFN単独/無効	21 (10/47)	16 (4/25)	27 (6/22)

[Jacobson, I.M., et al. : Am. J. Gastroenterol. 100 : 2453-2462, 2005⁵⁾より引用]

表2-2-12 再治療成績 (SVR率%)

前治療の反応性	前治療の種類	
	IFN単独	IFN α /RBV併用
	SVR率 (%) (n/N)	SVR率 (%) (n/N)
再燃		
G1	47 (7/15)	31 (17/54)
G2/3	63 (5/8)	52 (12/23)
無効		
G1	22 (8/36)	20 (29/148)
G2/3	44 (4/9)	37 (7/19)

[Sherman, M. et al. : Gut 55 : 1631-1638, 2006⁶⁾より引用]

G1よりもG2/3でSVR率が高いと報告されている。

Ⅲ. PEG-IFN/リバビリン併用療法、無効例に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法での再治療成績

わが国でも2004年12月からPEG-IFN/リバビリン併用療法が一般的な治療法として普及し、15万人以上のC型慢性肝炎患者に投与されている。PEG-IFN/リバビリン併用療法、無効例に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法での再治療成績に関する代表的な論文は、以下の二つである。

2009年、Poynardらは、前治療がPEG-IFN α 2a/2b/リバビリン併用の865例とIFN α /リバビリン併用の1,425例を含む計2,333例に対するPEG-IFN α 2b/リバビリン併用48週投与の有効性を検討したEPIC3試験(多国籍多施設共同無作為化比較試験)の結果(表2-2-13)を発表している⁷⁾。解析対象例2,312例中HCV1型の頻度は80

% (1,859例)である。なお解析対象となった2,293例でのSVR率は22%であり、無効例では14%、再燃例では38%であった。また、前治療がPEG-IFN α 2a/2b/リバビリン併用例に限定するとSVR率は無効例では6%、再燃例では33%であった。Genotype 2/3に対する治療効果は、Genotype 1に比し良好であったという。

2009年、Jensonらは、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法の無効例に対する再治療を検討したREPEAT試験(多国籍多施設共同無作為化比較試験)の結果(図2-2-16~18)を報告している⁸⁾。HCV1型の頻度は91%である。前治療としてPEG-IFN α 2b/リバビリン投与開始後12週以降にHCV RNA陽性であった942例を72週高用量導入(A群)、48週高用量導入(B群)、72週標準用量(C群)、48週標準用量(D群)の4群に割り付け、PEG-IFN α 2a高用量導入の有無と投与期間延長に関しての比較を行った(図2-2-16)。

投与終了時の陰性化率は各群で31%、33%、31%、28%と同等であったが、SVR率は72週投

表2-2-13 再治療成績 (SVR率%)

	総計	前治療の種類	
		IFN α /RBV	PEG-IFN α /RBV
	SVR率 (%) (n/N)	SVR率 (%) (n/N)	SVR率 (%) (n/N)
総計	22 (497/2,293)	25 (348/1,423)	17 (149/863)
前治療の反応性			
再燃	38 (243/645)	43 (130/300)	33 (113/344)
G1	27 (123/452)	32 (67/208)	23 (56/243)
G2/3	61 (106/173)	67 (54/81)	57 (52/92)
無効	14 (188/1,385)	18 (158/903)	6 (30/476)
G1	10 (117/1,198)	13 (98/761)	4 (19/431)
G2/3	46 (63/137)	49 (53/109)	36 (10/28)
Genotype			
1	15 (270/1,846)	17 (192/1,135)	11 (78/704)
2	59 (44/75)	58 (28/48)	59 (16/27)
3	55 (159/292)	58 (111/192)	48 (48/100)
4	28 (19/67)	33 (13/40)	22 (6/27)
Genotype と METAVIR score			
G1F2	21 (110/525)	24 (79/328)	16 (31/196)
G1F3	16 (82/529)	19 (63/3,399)	10 (19/188)
G1F4	10 (78/790)	11 (50/466)	9 (28/320)
G2/3F2	68 (69/102)	73 (53/73)	55 (19/29)
G2/3F3	55 (61/112)	54 (39/72)	55 (22/40)
G2/3F4	48 (73/153)	50 (47/95)	45 (26/58)
HCV RNA 量			
HVL (> 600,000)	17 (239/1,441)	20 (170/864)	12 (69/573)
LVL (< 600,000)	30 (256/848)	32 (178/557)	27 (78/288)

[Poynard, T., et al. : Gastroenterology 136 : 1618-1628, 2009⁷⁾ より引用]

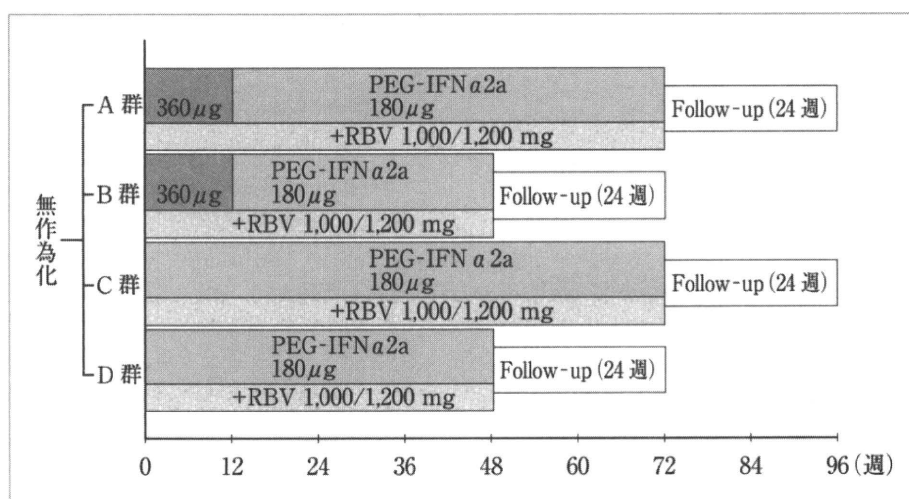


図2-2-16 REPEAT試験デザイン

[Jenson, D.M., et al. : Ann. Intern. Med. 150 : 528-540, 2009⁸⁾ より引用]

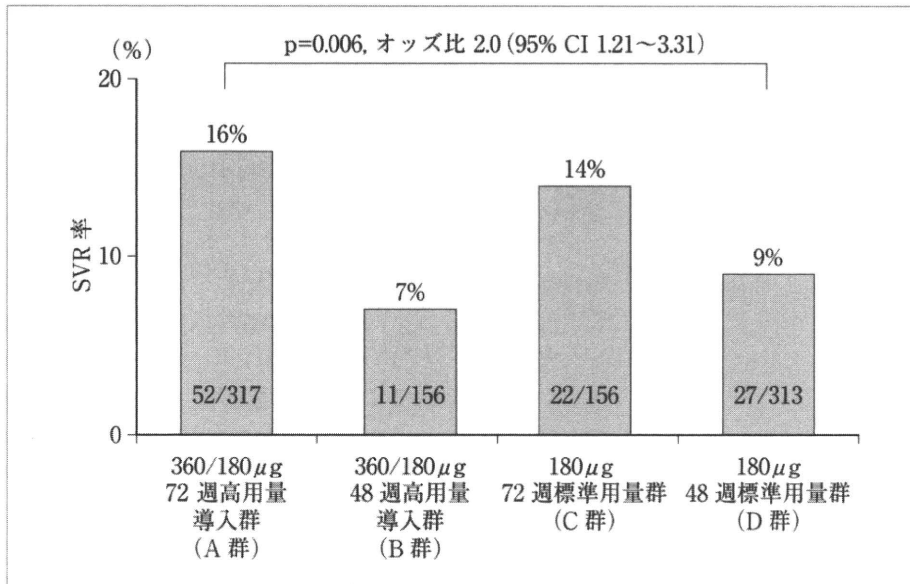


図2-2-17 投与別別のSVR率% (REPEAT試験)

[Jenson, D.M., et al. : Ann. Intern. Med. 150 : 528-540, 2009⁸⁾より引用]

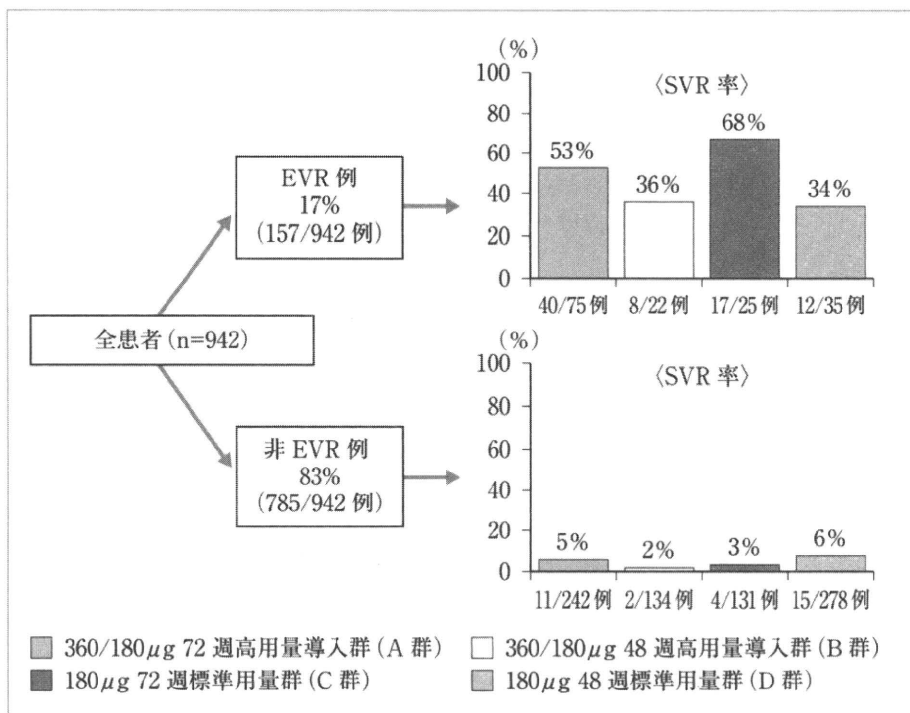


図2-2-18 EVRからみたSVR率% (REPEAT試験)

[Jenson, D.M., et al. : Ann. Intern. Med. 150 : 528-540, 2009⁸⁾より引用]

与のA, C群でそれぞれ16%, 14%となり, 48週投与のB, D群ではそれぞれ7%, 9%であり, 72週 (A + C群 SVR率16% ; 74/473例) では48週 (B + D群 SVR率8% ; 38/469例) に比し有意に高い結果であった (図2-2-17). また, 再治療時にEVR (Early Viral Responder) となった例で

の検討では, SVR率は72週投与のA, C群で53%, 68%, 48週投与のB, D群で36%, 34%であり, 72週投与例で有意に高いことを報告した (図2-2-18). まとめると, 再治療においてもEVRが得られ, 72週投与例 (A + C群) のSVR率は57% (57/100例) である.

以上のことから、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法無効例に対するPEG-IFN α 2a/リバビリン併用療法での再治療では、概してSVR率は低いものの、48週投与よりも72週投与で有意にSVR率が高いこと、また12週目のEVRが得られるかどうかの見極めが大切であることをJensonらは報告している。なお、有害事象は48週投与群と72週投与群では大きな差はみられなかったという。

2009年、Cammàらは、MEDLINEから、無効例に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法での再治療に関して、過去に報告された14試験の3,898例での成績をまとめている⁹⁾。各試験によって、対象者の背景因子、対象者数、治療法には幅があることから一概にいえないものの、全体のSVR率は16.3%であり、SVR率に及ぼす因子としては、HCV Genotype、体重などが関与していたことを報告している。

おわりに

2010年1月の時点で論文化されていないものの、PEG-IFN/リバビリン併用療法無効例に対する新規抗ウイルス剤を用いての再治療成績が学会では報告されつつある。とくに2009年10月の米国肝臓学会(AASLD)では、PEG-IFN/リバビリン・Telaprevir併用療法での再治療成績(PROVE3)の最終成績が報告され、無効例においても3剤併用での再治療のSVR率は38~39%であったという^{1), 10)}。

将来、無効例に対する再治療は、新規抗ウイルス剤を加えた3剤併用療法が主流となると予測されるが、それまでに無効例に再治療を行うのであれば、PEG-IFN/リバビリン併用療法72週治療を基本として、12週目のEVRの反応を見極めることが大切であると考えられた。

文 献

- 1) Dieterich, D.T., et al. : Management of Chronic HCV : Maintenance therapy for nonresponders and relapsers. *J. Viral. Hepat.* 16 : 833-843, 2009
- 2) Sherman, K.E., Fleischer, R., Laessig, K., et al. : Development of novel agents for the treatment of chronic hepatitis C infection : summary of the FDA Antiviral Products Advisory Committee recommendations. *Hepatology* 46 : 2014-2020, 2007
- 3) Shiffman, M.L., et al. : Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 126 : 1015-1023, 2004
- 4) Krawitt, E.L., et al. : Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 43 : 243-249, 2005
- 5) Jacobson, I.M., et al. : A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 100 : 2453-2462, 2005
- 6) Sherman, M., et al. : Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut* 55 : 1631-1638, 2006
- 7) Poynard, T., et al. : Peginterferon alfa-2b and ribavirin : effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 136 : 1618-1628, 2009
- 8) Jenson, D.M., et al. : Retreatment of chronic hepatitis C non-responders to PEG-IFN alfa-2b : a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 150 : 528-540, 2009
- 9) Cammà, C., et al. : Retreatment with pegylated interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon plus ribavirin : a meta-analysis. *J. Hepatol.* 51 : 675-681, 2009
- 10) McHutchison, J.G., et al. : PROVE 3 final results and 1-year durability of SVR with telaprevir-based regimen in hepatitis C genotype 1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy. *Hepatology* 50 (Suppl.) : 334A, Abstract 66, 2009

I 感染症

ウイルス性肝炎

C 型肝炎

Type C hepatitis

Key words : C型肝炎, HCV RNA, インターフェロン, 肝癌

八橋 弘

1. 概 念

1989年にアメリカのChiron社の研究グループによって非A型非B型肝炎患者から遺伝子断片が分離され、C型肝炎ウイルス(HCV)と名づけられた。1989年以後HCV関連抗体系の測定結果により、従来非A非B型肝炎とされていたものの多くがC型肝炎であることが明らかとなった。

C型肝炎の感染経路に関して、輸血などの血液を介して感染が成立することは明確となったが、輸血以外の感染経路に関しては明らかでない。母子感染や性交渉による感染はB型肝炎ほど頻度が高くなく、感染成立に要するウイルス量が血中でB型肝炎ウイルスほど多くないと考えられている。日赤では、輸血血液に対するスクリーニング法として、1989年から世界で初めてHCV抗体検査(C100-3)を導入し、更に1992年からはより高感度である第2世代のHCV抗体診断試薬に変更するとともに、1997年からはNATという遺伝子検査を導入した。我が国では、これらの二重チェック方式によりHCV汚染血液の混入を防いできたことから、現在、輸血後C型肝炎感染は根絶状態に近づいている。

C型肝炎は、B型肝炎と異なり、どの時期に感染しても、容易に遷延化、慢性化する。C型慢性肝炎は、長期間、極軽度の炎症が持続し、十数年を経過した後次第に急速に活動性が強くなり、50歳前後で肝硬変に、60歳以後に肝癌

へと進展する。我が国の肝癌の約70%はC型肝炎ウイルス感染に関連する。

2. 疫 学

我が国の一般血液供血者におけるHCV抗体陽性率は1-2%の範囲であり、我が国には約150万人から200万人のHCVキャリアが存在するといわれている。一方、米国でも一般人口の1.6%、400万人がHCV抗体陽性であり、世界には1億8千万人のHCV感染者が存在するといわれている。

我が国の献血者のデータに基づいて、2000年時点の年齢に換算して集計したHCV抗体陽性率は16-19歳で0.13%、20-29歳で0.21%、30-39歳で0.77%、40-49歳で1.28%、50-59歳で1.80%、60-69歳で3.38%と報告されており、高齢者において高い陽性率を示している¹⁾(図1)。

3. 病 因

HCVは一本鎖RNAウイルスで、フラビウイルス科の中でフラビウイルス属やペスチウイルス属とは異なる第三のヘパシウイルス属に分類されている。電子顕微鏡での観察から、HCVは直径50-60nmの球状のウイルスで、外被(エンペロープ)とコアタンパクの二重構造を有する。また、HCVはゲノムとして約9.6kbのプラス鎖RNAをもつ。ウイルス粒子を形成する構造タンパク(core, E1, E2, p7)とウイルス粒子に含まれない非構造タンパク(NS2, NS3, NS4A,

Hiroshi Yatsuhashi: Department of Therapeutic Research, Clinical Research Center, National Hospital Organization(NHO) Nagasaki Medical Center 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部

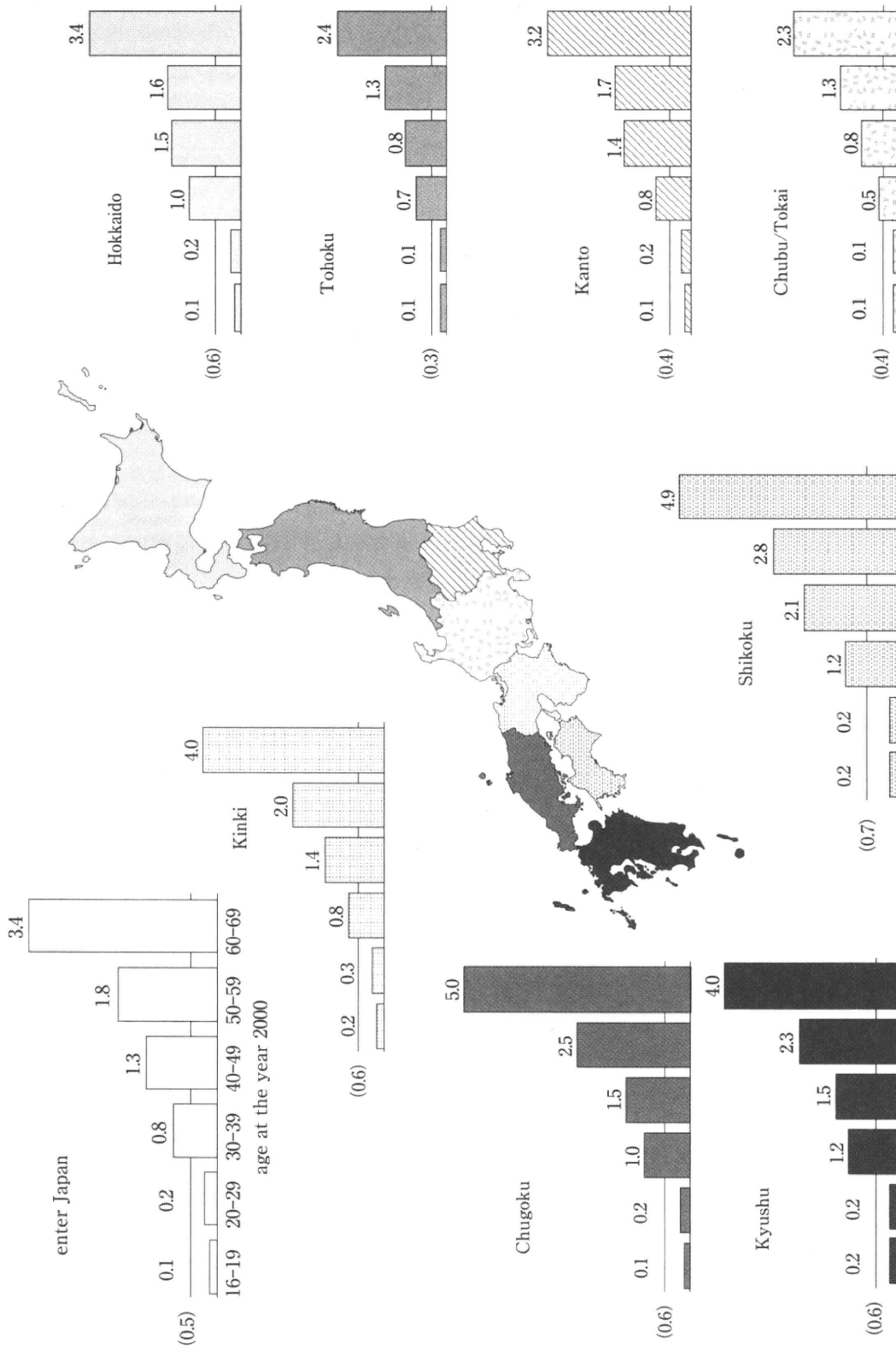


図1 年齢層別HCV抗体陽性率

(Reprinted from Intervirology. 47: 32-40. Tanaka J. et al. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. Copyright (2004) with Permission from Karger)

NS4B, NS5A, NS5B)が産生される²⁾。

HCVゲノムには多くの遺伝子型が存在し、現在までに10種類以上の遺伝子型に分けられている。我が国のHCV遺伝子型の頻度に関しては、HCV感染者の70%はHCV1b型で最も頻度が多く、残り20%はHCV2a型、10%がHCV2b型である。

4. 病態と予後

a. C型急性肝炎

輸血によるC型急性肝炎の発生が根絶状態となった今日においても、散発性のC型急性肝炎の発生数は減少していない。現在のC型急性肝炎感染経路としては、針刺し、覚醒剤使用者、医原性、刺青(ファッションTATTO)、ピアス、性交渉などが報告されているが、原因不明である場合も少なくない。

HCV感染が成立しても症状が出現しない不顕性感染例の頻度は約60-70%、黄疸出現例は20-30%、肝臓病に特徴的ではない食欲不振・気分不快・腹痛といった症状出現例では10-20%といわれている。HCVが体内に入ってから症状が出現するまでの潜伏期間は、2週間から半年、平均で6-7週間である。感染時年齢に関係なく高率に慢性化し、その慢性化率は50-90%と報告されている。なおC型急性肝炎の劇症化率は他の肝炎ウイルスに比して低く0.5%以下である。

Gerlachら³⁾によると、C型急性肝炎の自然治癒例と慢性化例での黄疸の出現頻度の比較検討では、それぞれ24例中21例の87%と34例中20例の59%と有意差(p=0.02)を認めたという。黄疸例では50%、無黄疸例では90%が慢性化したと報告しており、黄疸出現例ほど自然治癒する可能性が高い。またC型急性肝炎での肝機能変動パターンの特徴として、ALT値が高率に2峰性ないし多峰性変動を示すことが多い。A型、B型急性肝炎では発症3カ月以内のALT変動パターンが一峰性で経過するのと対照的である。この肝機能変動パターンと慢性化率は密接に関係し、2峰性では78%、多峰性では100%の慢性化率であることを自験例で確認している⁴⁾。

C型急性肝炎の前駆症状として、感冒様症状、すなわち発熱、咽頭痛、頭痛などがみられ、その後食欲不振、全身倦怠感、嘔気・嘔吐などの自覚症状とともに黄疸が出現する。黄疸は肝障害が生じていることを示す特徴的な所見である。散発性C型急性肝炎の自覚症状の頻度は、黄疸55%、食欲不振69%、全身倦怠感70%、嘔気・嘔吐50%、腹痛26%、発疹6%である⁴⁾。

b. HCVキャリア、C型慢性肝炎

一般的に、HCV持続感染が6カ月以上持続した例をHCVキャリア、HCV持続感染状態にALT値異常が加わった例をC型慢性肝炎と命名している。HCVキャリアの中でALT値持続正常例は、最近persistent normal ALT(PNALT)と呼ばれるようになった。PNALTは女性に多く一般的には肝線維化軽度進展例が多いも、なかには肝硬変症例が存在すること、またPNALTはALT異常例に比し進展は緩やかではあるが線維化が進行する例があることも明らかとなっている。

慢性肝炎の自覚症状として、一般的には、全身倦怠感、食欲不振、悪心、右季肋部痛、背部痛、筋肉、関節痛、体重減少、不眠などが挙げられる。しかしながら肝疾患を有さない一般健康人においても同様の症状はしばしば認められ、特にC型慢性肝炎例でも症状はない場合がほとんどである。C型慢性肝炎と診断されながらも、経過中に浮腫、黄疸、腹部膨満、腹痛、食欲不振などの自覚症状を認めた場合には、進行した肝硬変、肝癌症例である場合が多い。

C型慢性肝炎の自然経過については、成人例では一度慢性化すると自然治癒例は極めて少なく、長期的には、肝硬変、肝癌へと進展する可能性を有する。肝臓の硬さ、肝線維化ステージと肝癌発生率の間には相関関係が認められ、肝線維化Stage別年間発癌率の成績は、F0(線維化なし):0.5%、F1(線維化軽度):1.5%、F2(線維化中等度):3%、F3(線維化高度):5%、F4(肝硬変):7-8%であり、Stageの進展とともに肝発癌のリスクも上昇する(図2)。肝線維化Stageは、発癌の確率、発癌までの時間を推定するうえで有用な指標であり、HCV持続感

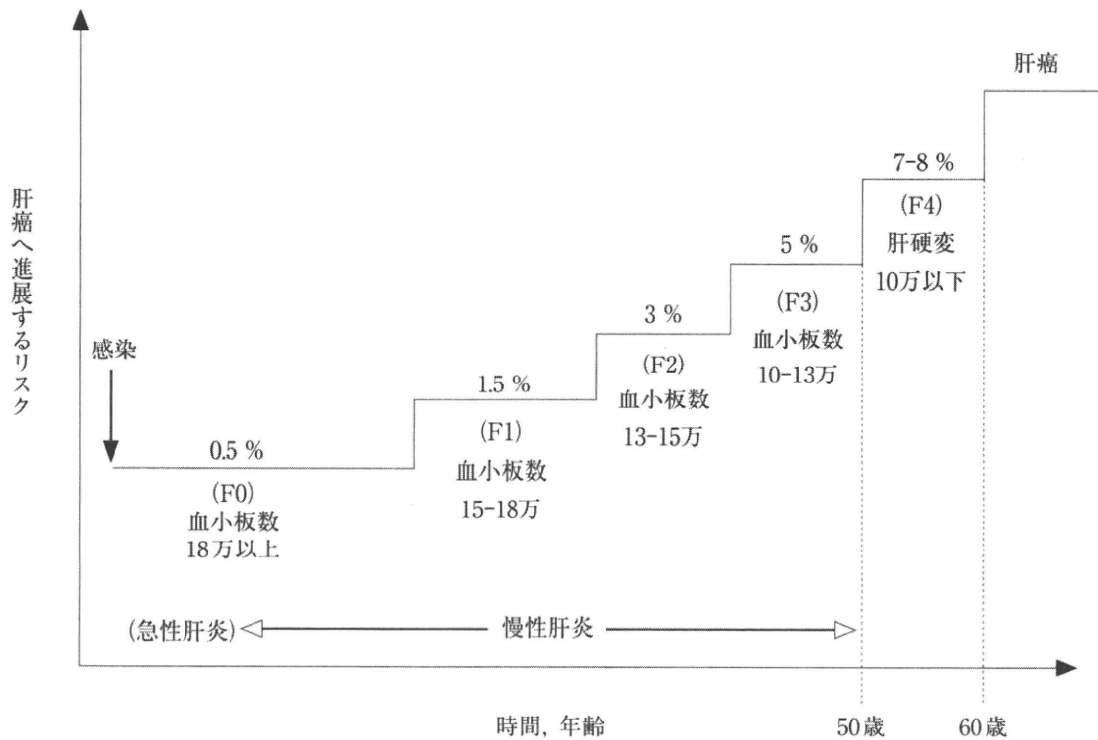


図2 C型慢性肝炎の自然経過, 線維化 Stage と年間発癌率

染者は可能なかぎ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。肝生検が困難な場合は、血小板数、肝線維化マーカーを測定することで、肝線維化Stageの推定はある程度は可能である(図2)。

一方、C型慢性肝炎から肝硬変進展に寄与する因子として以下の項目が報告されている⁵⁾。

①感染時年齢が40歳以上、②男性、③過剰なアルコール飲酒(エタノール換算で1日50g以上)、④輸血による感染(薬物常用者と比較して)、⑤HBV、HIVとの重複感染などである。C型慢性肝炎患者への日常生活に対する指導として、禁酒、節酒が重要なことはいうまでもない。

C型慢性肝炎患者が、自然にウイルスが消失して治癒することは極めてまれではあるが、C型慢性肝炎患者が全員、肝硬変、肝癌に進展するのではないことも明らかとなっている。

Poynardら⁵⁾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。

5. 診断と鑑別診断

a. 診断

HCVキャリアやC型慢性肝炎の診断法としては、まずスクリーニング検査としてHCV抗体検査を行い、HCV抗体陽性例ではHCV RNAの有無を確認する。HCV抗体陽性HCV RNA陰性例は、C型肝炎に感染するも自然治癒した一過性感染例の場合とHCV抗体検査の偽陽性の場合がある。血中HCV RNA陽性を確認することでHCVキャリア、C型慢性肝炎感染例と診断する。一方、C型急性肝炎例では感染初期にはHCV抗体が陰性である場合が多く、C型急性肝炎の診断を行う場合には、HCV抗体陰性であってもHCV RNAを必ず測定しなければならない。

b. 鑑別診断

C型慢性肝炎と鑑別すべき疾患と(鑑別のポイント)を順に列記する。①B型慢性肝炎(HBs抗原が陽性)、②脂肪肝(腹部CT、腹部エコー検査で脂肪肝の所見)、③自己免疫性肝炎(抗核抗体陽性)、④原発性胆汁性肝硬変(抗ミトコン

ドリア抗体陽性), ⑤アルコール性肝障害(飲酒歴, γ -GTP 高値)などがある。

6. 治療と感染予防

C型肝炎治療の基本薬剤は, インターフェロン(IFN)である。現在, 週1回の投与でも治療効果の持続が可能な高分子物質であるペグを結合させたペグインターフェロン(PegIFN)と抗ウイルス剤であるリバビリン(RBV)を用いたPegIFN/RBV併用療法が主流となっている。HCV1b型のC型慢性肝炎患者に対するPegIFN/RBV併用療法の48週間治療の完治率は約50%, HCV2a, 2b型のC型慢性肝炎患者に対するPegIFN/RBV併用療法の24週間治療の完治率は約80%である。

C型肝炎感染予防のためのワクチン開発の研究は現在も進行しているも, いまだ, 実用化には至っていない。よってHBワクチンのような積極予防対策が存在しないため, 感染源との接触を避けて感染を未然に防ぐことが肝要である。各医療機関でのHCVに汚染された針による針刺し事故によるHCV感染成立率は4%と報告されている⁶⁾。針刺し事故後の予防的インターフェロン投与の有用性を証明した報告はなく, 理論的にも根拠がないと考えられている。仮に感染が成立し, C型急性肝炎を発症した場合でも, C型急性肝炎のIFNの治療効果は高く, 約90%の確率で治癒が期待できる。

■ 文 献

- 1) Tanaka J, et al: Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 47: 32-40, 2004.
- 2) Pawlotsky JM, Chevaliez S: HCV genome and life cycle. In: *Hepatitis C viruses: Genomes and Molecular Biology* (ed by Seng-Lai Tan), Horizon Bioscience, Norfolk, 2006.
- 3) Gerlach JT, et al: Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 125: 80-88, 2003.
- 4) 八橋 弘ほか: C型急性肝炎. 最新アプローチC型肝炎: HCV解明からIFN治療の実際(服部信ほか編), p146-151. メジカルビュー, 1994.
- 5) Poynard T, et al: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349: 825-832, 1997.
- 6) Kiyosawa K, et al: Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 115: 367-369, 1991.