

B型肝炎に対する IFN 治療

IFN treatment for hepatitis B

特集

八橋 弘* 長岡 進矢 阿比留正剛
 YATSUHASHI Hiroshi NAGAOKA Shinya ABIRU Seigou

肝炎診療の新たな展開

Key words B型肝炎 インターフェロン治療 ペグインターフェロン

わが国でB型慢性活動性肝炎に対するインターフェロン(IFN)の使用が認可されたのは1986年であり、すでに20年近くの長い歴史のある治療法である。しかし現在も、その治療適応、使用方法、治療効果に関しては、多くの問題点、課題が残されている。

まず、B型慢性肝炎に対するIFN投与の適応に関して、保険診療上の規定ではHBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎と規定されているが、現在、HBV増殖マーカーとしてDNAポリメラーゼを測定することはなく、高感度で測定幅の広いリアルタイムPCR法を用いたHBV-DNA量の測定が主流となっている。HBe抗原陽性慢性肝炎例の多くは、PCR法で $5.0 \log/\text{copies/mL}$ の値を示すが、治療前後の評価項目としてHBV-DNA量の値を把握、モニタリングすることは必須であり、HBV-DNA量の測定を省略してはならない。また現行の保険診療上の規定ではHBe抗原陰性のB型慢性活動性肝炎に対するIFN治療は認められていない。

またIFN治療期間に関しても、1986年の承認以後2000年までの期間4週間以内と制限されていたが、2000年以後は欧米並みに24週間以上の投与が可能となった。また、C型肝炎治療では主流となっている週1回投与のPEG-IFNも、諸外国ではB型肝炎に対する臨床開発が数年前に終了し、中国、台湾、米国ではPEG-IFNはB型慢性肝炎に対する治療薬剤として広く用いられているが、わが国では2010年9月の時点で臨床開発が終了しておらず、現時点では診療治療薬剤として用いることができない。

本稿では、諸外国でのIFN治療成績と考え方を紹介しながら、今後わが国でも治療の主流となるB型慢性肝炎に対するPEG-IFNについても言及する。

表1 B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の新しい治療効果判定基準
Definition of response to antiviral therapy of chronic hepatitis B (文献1より)

Category of response	
Biochemical (BR)	血清 ALT 値が正常範囲内に低下すること
Virologic (VR)	血清 HBV DNA 量が PCR 法で検出されないレベルまで低下し, HBeAg 陽性例では, HBeAg が消失すること
Primary non-response (not applicable to IFN therapy)	
	治療24週以後の血清 HBV DNA 量の低下 < 2 log ₁₀ IU/ml
Virologic relapse	治療終了後, 4 週間隔以上で測定で血清 HBV DNA 量が 1 log ₁₀ IU/ml 増加すること
Histologic (HR)	治療前の組織所見と比較して, 組織活動性が 2 ポイント以上改善し, 線維化所見が悪化していないこと
Complete (CR)	BR, VR の基準を満たし HBs 抗原が消失すること
Time of assessment	
On-therapy	治療期間中
Maintained	治療中の期間
End of treatment	治療終了時点
Off-therapy	治療終了後
Sustained (SR-6)	治療終了 6 ヶ月の時点
Sustained (SR-12)	治療終了 12 ヶ月の時点

B 型慢性肝炎の治療目標と効果判定

2007年の米国肝臓学会のB型慢性肝炎に対するガイドランには、B型慢性肝炎の治療目標はHBV増殖の持続抑制であり、肝病変の改善であると明記されている¹⁾。本ガイドランには、B型肝炎抗ウイルス治療に関する治療効果判定の分類も示されている(表1)。この分類は、2001年に、まずその基本骨格が提示されたが、その後のB型肝炎の診断法、治療法の進歩に応じて2007年に改編されたものである。その特徴は、ALT値などの生化学所見(biochemical response:BR)、HBV-DNAの動態、HBeAgの消失などのウイルス学的所見(virologic response:VR)、肝生検所見(histologic response:HR)の3つを区分して評価している点にあり、従来、混乱していた治療効果判定項目を整理し、それぞれの要素を独立して評価している点にあり、世界中で広く用いられている。

欧米での治療成績

1. HBeAg 抗原陽性慢性肝炎

過去の15のrandomized control study²⁾³⁾では、837人のB型慢性肝炎症例に対してIFN治療が行われ、成人例でのmeta-analysis結果が報告されている。無治療群に比して治療群では、HBV-DNAの陰性化(non-PCR)率:17% vs 37%、HBeAgの消失率:12% vs 33%、HBs抗原の消失率:1%と8%の有意な差があったことが報告されている(図1)。また、治療前ALT値が高い例、HBV-DNA量が低い例において治療効果が期待できることが確認されている。

一方、ALT正常例は小児例や若年成人のB型慢性肝炎症例にしばしば見られるが、ALT正常例のVRは10%以下と低く、ALT正常例ではIFN治療は効果が期待できないことから、ALT正常例はIFN治療の対象外と考えられている。また、ALT異常を示す小児例の成績は、成人例とほぼ同じ治療成績で、HBeAgの消失率は、IFN治療群は30%、無治療群は10%と報告されている¹⁾³⁾。

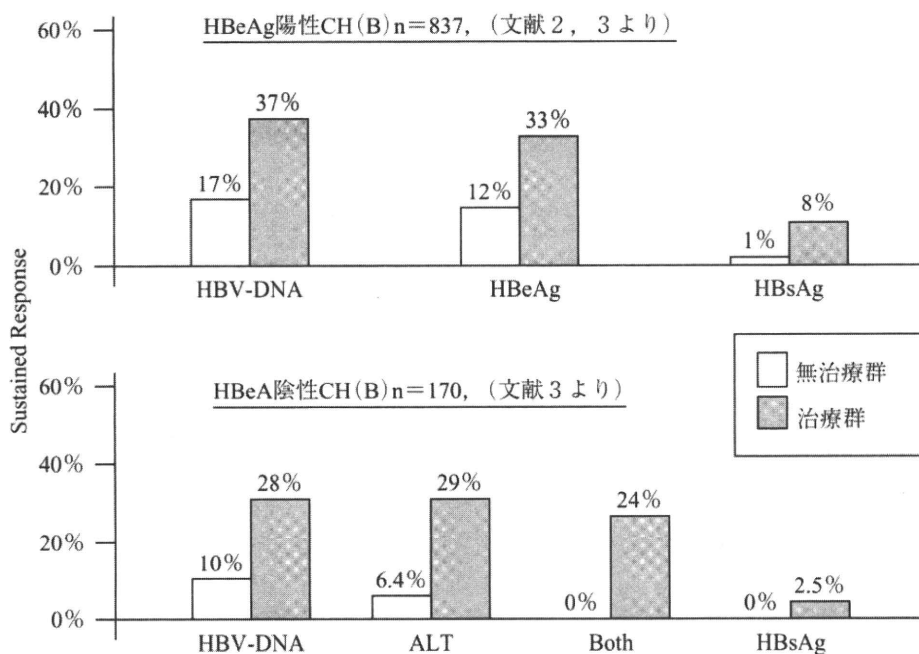


図1 B型肝炎IFN治療効果、無治療例との比較

2. HBeAg抗原陰性慢性肝炎

HBe抗原陰性B型肝炎は、治療前の時点からHBe抗原陰性であることから、HBV-DNAの陰性化(non-PCR)とALT値の正常化の2因子が治療効果評価項目となる。過去に行われた4つのHBe抗原陰性B型肝炎に対するrandomized control study³⁾での治療効果は、治療終了時点でIFN治療群38~90%、無治療群0~37%。治療終了12ヵ月目の時点でIFN治療群10~47% (平均24%)、無治療群0%であったという(図1)。治療効果に関連する因子に関しては、治療前の因子、IFN投与量も治療効果に関係しないも、治療期間(6ヵ月未満よりも12ヵ月治療において治療成績が良い)のみが、持続的治療効果に関係している因子として見出されたという。

HBe抗原陰性B型肝炎IFN治療の問題点は、治療後の肝炎再発例が多い点にあり、治療終了直後に約半数が再燃し、治療終了後5年間にわたって肝炎の再燃化がしばしば生じる。HBeAg抗原陰性のB型肝炎のIFN治療効果は、長期的には15~25%の範囲に留まると推計されている³⁾。



わが国での治療成績

わが国でのHBe抗原陽性のB型肝炎に対するIFN治療成績をまとめたものを図2に提示する。1997年に矢野らが報告した、IFN β 24週投与と4週投与の無作為投与試験でのHBe陰性化率は、それぞれ17% (6/36)と8.3% (3/36)であり、4週投与群に比して24週投与群で総合的には有用性が高いも、HBe陰性化率では有意差は見られなかったと報告している⁴⁾。一方、VRとBRの観点からの治療効果に関して、Suzukiら⁵⁾はIFN α の24週投与で20% (9/45)、また同施設のAraseら⁶⁾は、IFN α の52週投与で30.7% (16/32)と報告している。これらの治療成績は、対象群の患者背景因子が異なることから単純には比較できないものの、短期投与よりも長期投与で、IFN治療成績が向上することが国内成績からも理解できる。



IFNの投与量、投与スケジュール

IFN α の1回の投与量は、成人例では5MU~

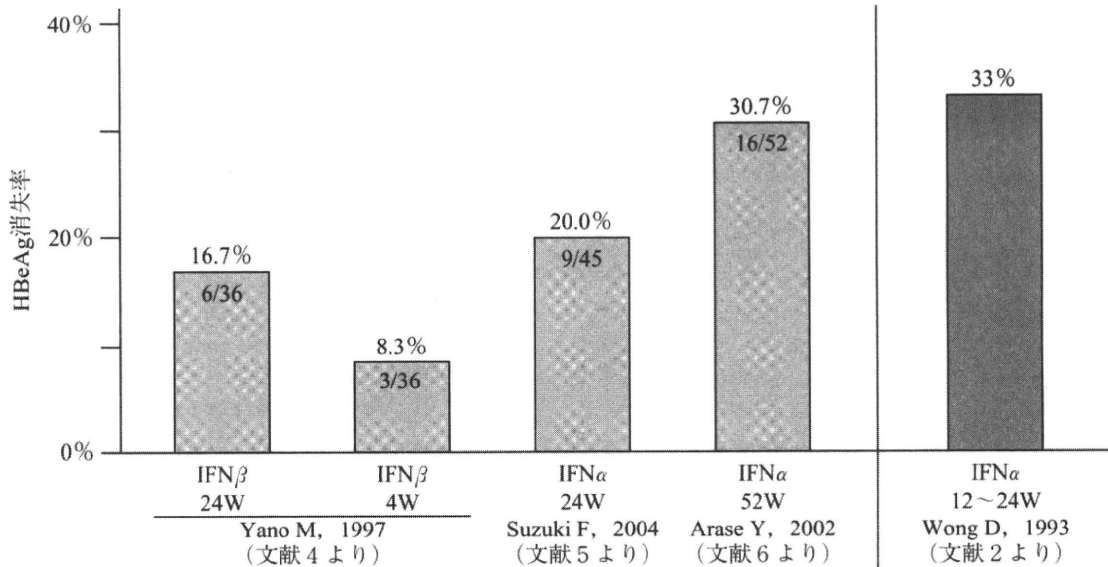


図2 HBeAg陽性B型慢性肝炎に対するIFN治療国内成績と海外成績(HBeAg消失率)

10MUの範囲内で週3回、小児は6MU/m²から最高10MUまでで週3回投与が基本である¹⁾³⁾。IFN投与期間は、HBeAg陽性B型慢性肝炎の場合の投与期間は16~24週間である。一方、HBeAg陰性のB型慢性肝炎の場合には、既述したごとく、HBeAg陽性症例に比較して治療終了後の肝炎の再燃が多いことから長期間の投与が必要で、少なくとも12ヵ月間の治療期間が必要と諸外国では考えられている¹⁾³⁾。

PegIFN

PEG-IFNは、従来のIFNにpolyethyleneglycol(PEG)を付加して血中半減期を大幅に延長させた薬剤であり、IFN α 2aに分子量40kDのPEGを付加したPEG-IFN α 2a(Pegasys[®]③)とIFN α 2bに12kDのPEGを付加したPEG-IFN α 2b(Pegintron[®]③)がある。付加されたPEGの分子量が大きいほど、吸収が緩徐となり、クリアランスが低下し、半減期が延長する。おのおのの有効血中濃度はPEG-IFN α 2aが約160時間、PEG-IFN α 2bが約80時間維持する。

B型肝炎に対するPEG-IFNのおもな臨床試験成績を紹介する。Cooksleyらは、第2相試験としてHBe抗原陽性症例へのPEG-IFN α 2aと従来

型IFN α 2aの24週間投与の比較を行い、HBe抗原セロコンバージョン率(HBe抗原-SC率)が、それぞれ32%と25%でPEG群において有意に高いことを報告した⁷⁾。

PEG-IFN α 2aの第3相試験は、HBe抗原陽性、陰性例をそれぞれ、PEG単独投与群、LAM単独群、両者併用群の3群に区分して48週間投与で行われた⁸⁾⁹⁾。HBe抗原陽性例を対象とした試験でのHBe抗原-SC率は、PEG単独群(32%)および併用群(27%)では、LAM単独群(19%)と比較し有意に高い値を示した(図3)。また、PEG単独群と併用群ではそれぞれ約3%の頻度でHBs抗原のセロコンバージョンが認められたが、LAM群ではみられなかったという⁸⁾。HBe抗原陰性例を対象とした試験では、PEG単独群のALT値の正常化率は59%、HBV-DNA量20,000copies/ml未満の頻度は43%であり、LAM単独での29%に比較し有意に高い値を示したという⁹⁾。

これらの成績をまとめると、①PEG単独群とPEGとLAMの併用群では治療効果の差はなく、両者の併用による治療効果の改善は期待できないこと、②HBe抗原陽性例に対するPEG-IFN治療のVR、BR率はそれぞれ約30%と約40%で、HBe抗原陰性例に対するVR、BR率は約40%と約60%であること⁸⁾⁹⁾、③VRとBRをともに満た

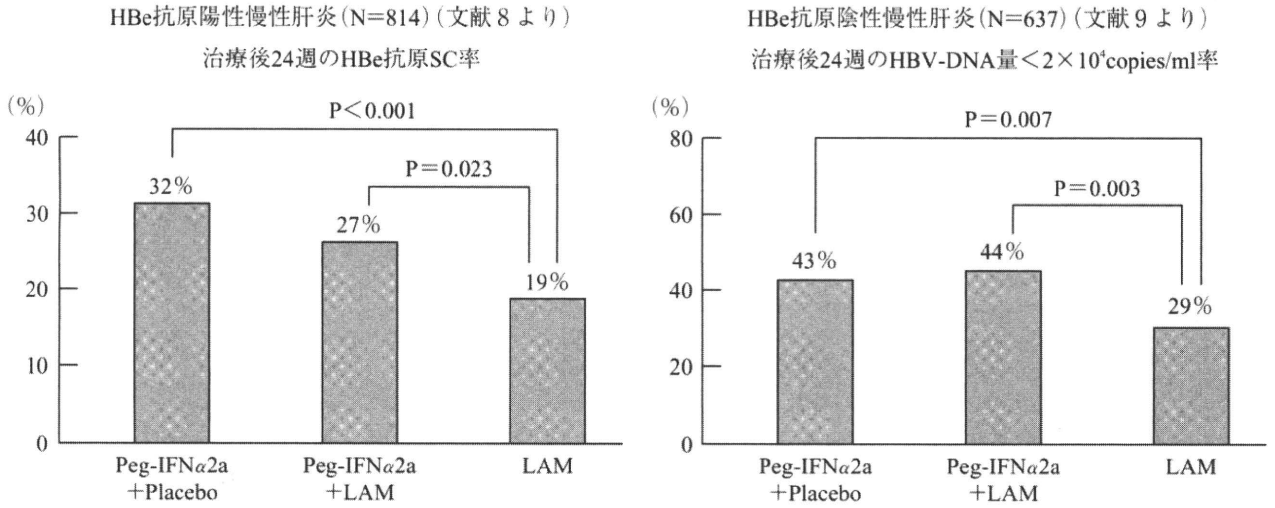


図3 B型慢性肝炎に対するPEG-IFN α 2a第3相試験成績

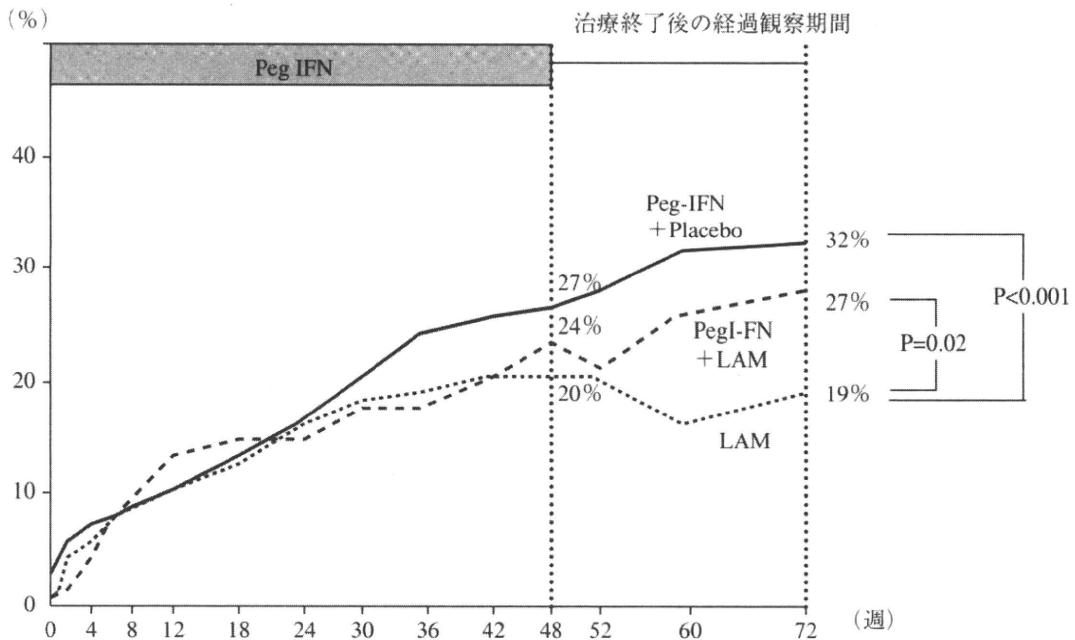


図4 HBe抗原陽性B型肝炎に対するPEG-IFN α 2a治療、治療前後でのHBeAg-SC率の推移 (n=814) (文献8より)

す combined-response による効果判定では HBe 抗原陽性例では23%, HBe 抗原陰性例では38% である。

数年に及ぶ長期投与が必要な核酸アナログ製剤に比較すると, PEG-IFN の最大の特徴は, 原則1年間の治療期間で治療を終了すること, また HBe 抗原-SC 率は30%であり核酸アナログ製剤

の1年投与時点でSC率が20%台にとどまっているのに比して比較的高い値を示している点, また HBs 抗原陰性例が少ない頻度ながらも認めている点にある。

PEG-IFN は, わが国においても承認後は, B 型肝炎患者に対して広く用いられることが予想される。

文 献

- 1) Lok AS, McMahon BJ : Chronic hepatitis B. *Hepatology* 45 : 507-539, 2007.
- 2) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al : Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 119 : 312-323, 1993.
- 3) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH : Management of Hepatitis B 2000, Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 120 : 1828-1853, 2001.
- 4) 矢野右人, 石橋大海, 佐田通夫ほか : B型慢性肝炎に対するヒト天然型インターフェロン β (MR-21)の24週間投与効果の検討. *臨床医薬* 13 : 1073-1102, 1997.
- 5) Suzuki F, Arase Y, Akuta N : Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *J Gastroenterol* 39 : 969-974, 2004.
- 6) Arase Y, Tsubota A, S Satoshi : Randomized, controlled trial of natural interferon- α therapy for e-antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Hepato Res* 23 : 98-104, 2002.
- 7) Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al : Peginterferon alpha-2a (40kDa) : an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 10 : 298-305, 2003.
- 8) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al : Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 352(26) : 2682-2695, 2005.
- 9) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al : Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 351 : 1206-1212, 2004.

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(エンベロープ)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

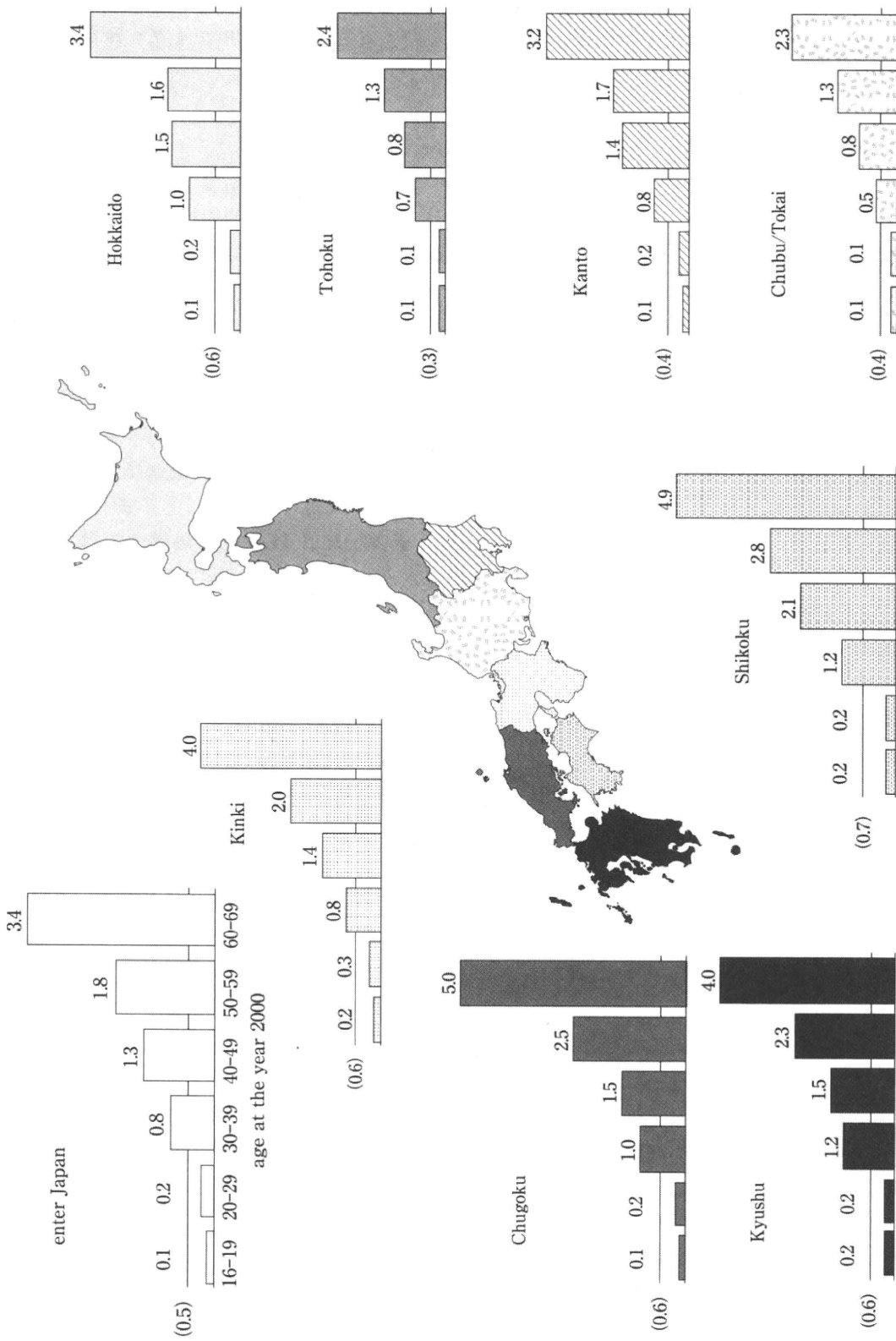


図1 年齢層別HCV抗体陽性率

(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とは密接に関係し、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

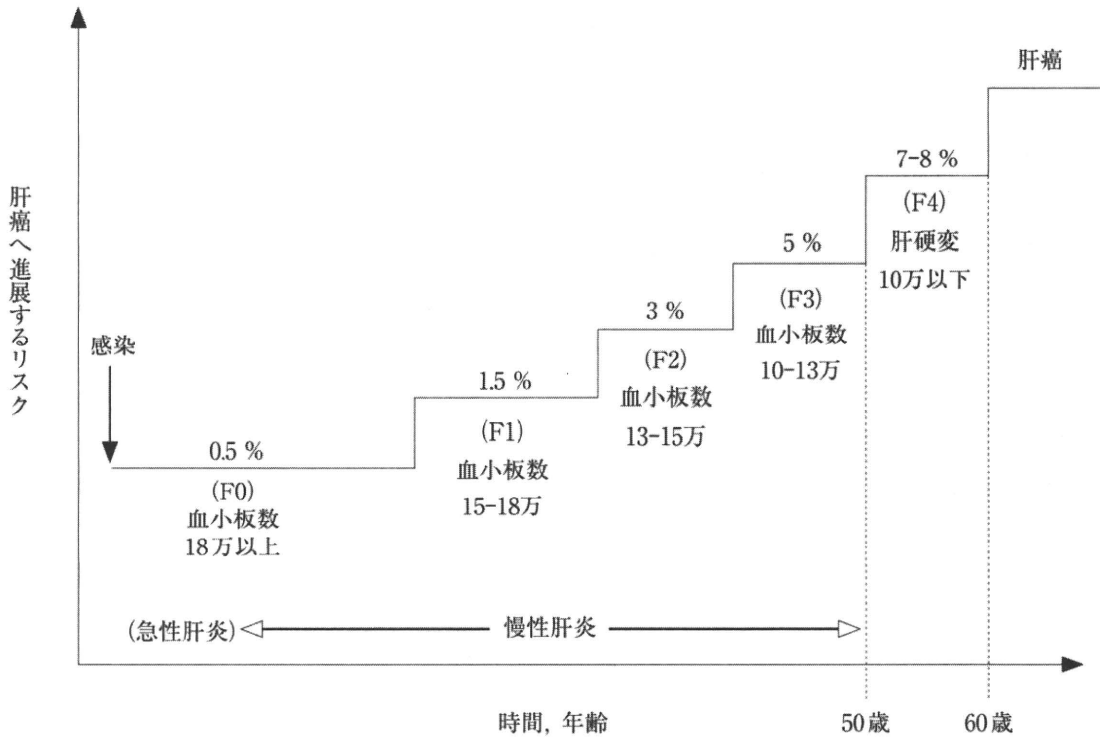


図2 C型慢性肝炎の自然経過, 線維化 Stage と年間発癌率

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ままでもない。

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抗体検査の偽陽性的場合がある。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.

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 $2 \log_{10}$ 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ー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)
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]

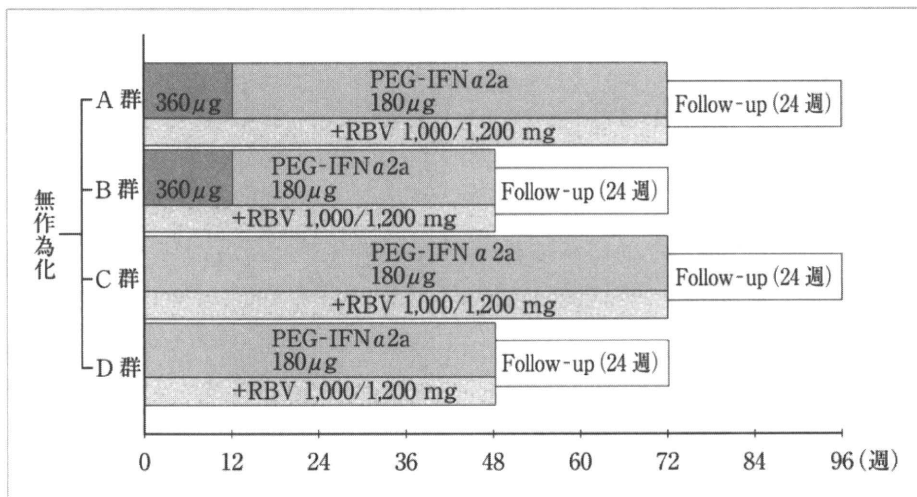


図2-2-16 REPEAT試験デザイン

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

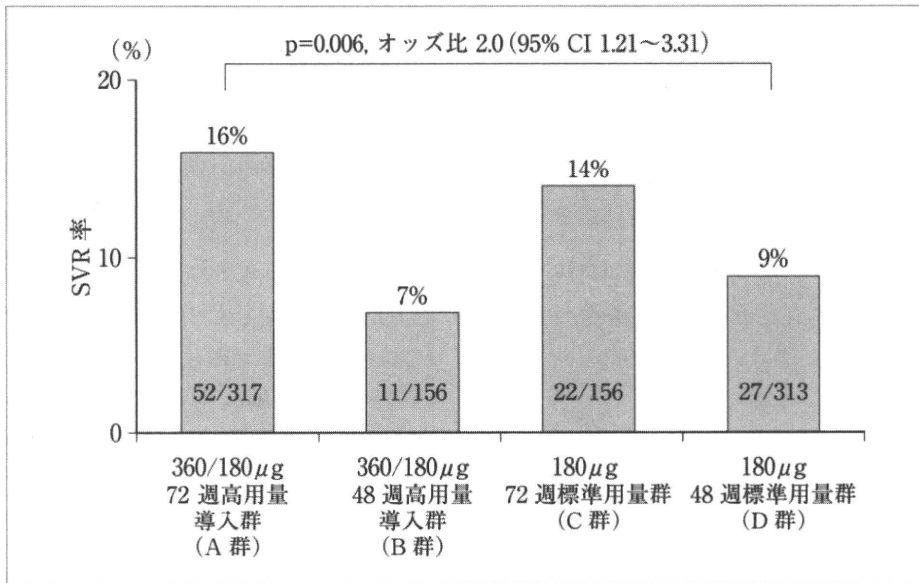


図2-2-17 投与方法別のSVR率% (REPEAT試験)

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

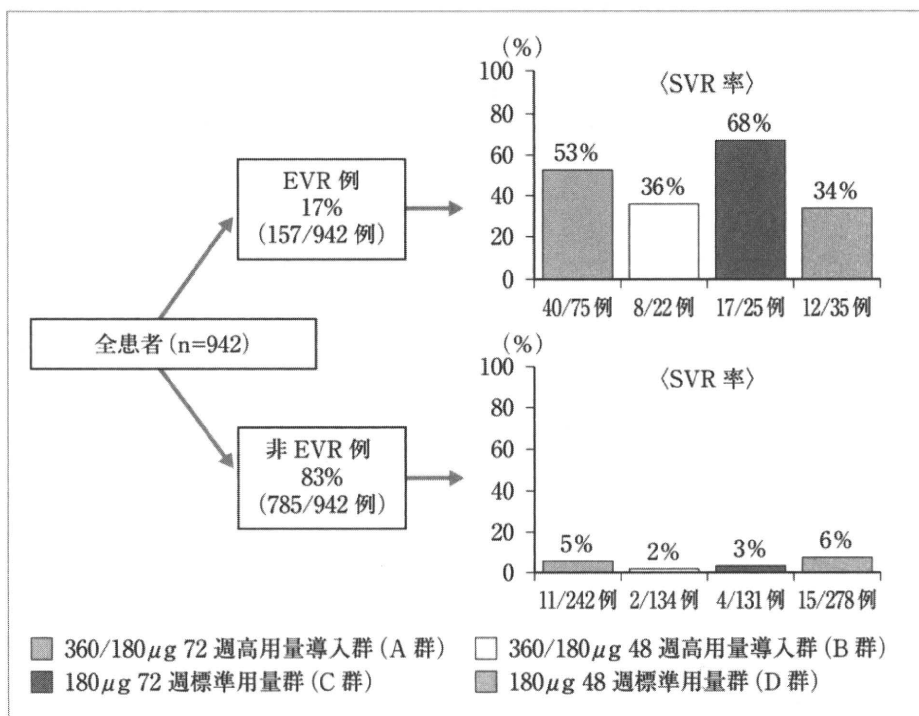


図2-2-18 EVRからみたSVR率% (REPEAT試験)

[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

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

八橋 弘*・石橋 大海*

はじめに

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

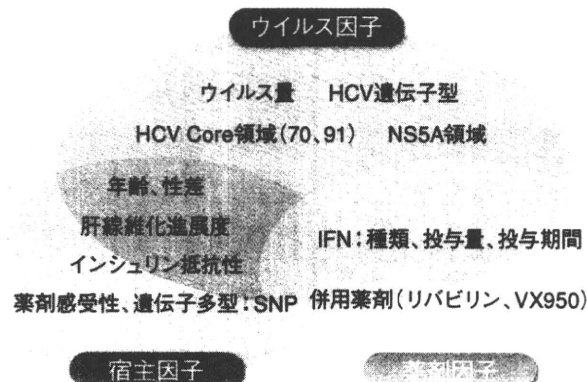
本治療効果には、ウイルス因子(ウイルス量

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

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

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

図1 C型慢性肝炎のIFN治療効果に影響を及ぼす因子(八橋作図)



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

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

1989例の男女数、平均年齢、年齢分布などは図2に示すとおりである。

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

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

対象と方法と結果

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

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

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

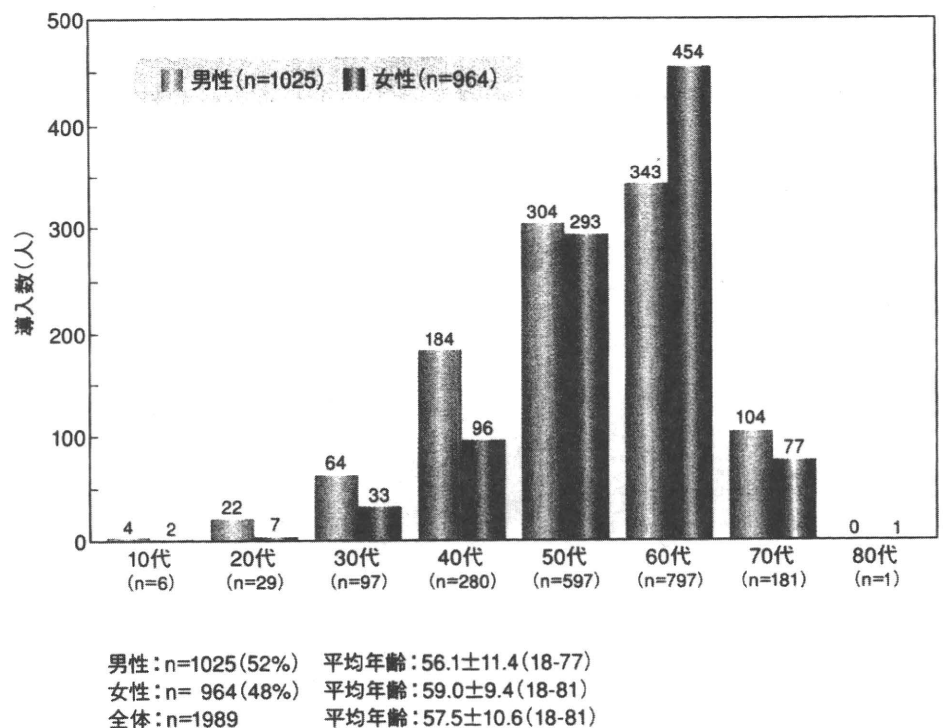


図3 性、年齢相別、Peg-IFN α -2b/RBV併用療法の治療成績、著効(SVR)率(HCV1H群 n=674)

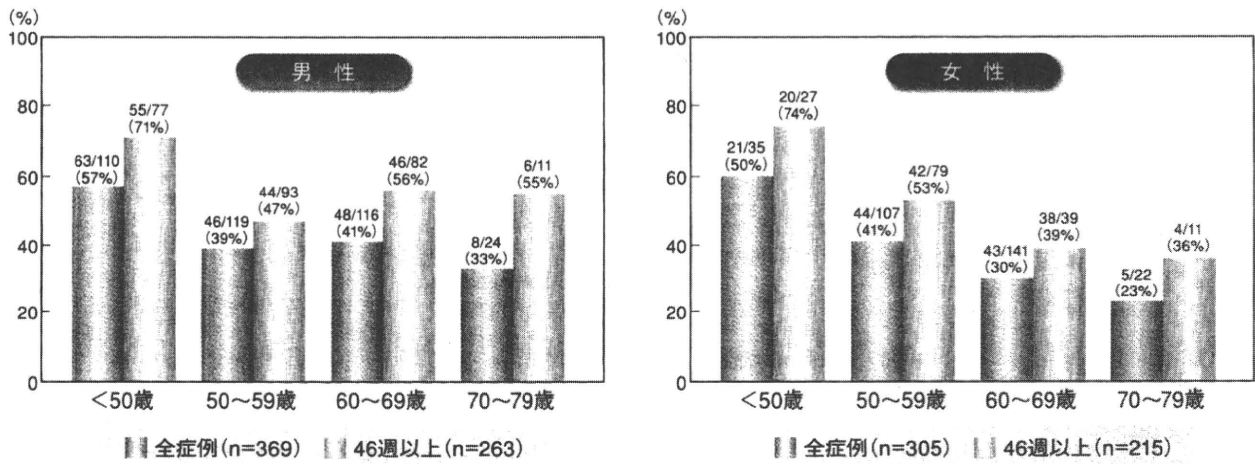
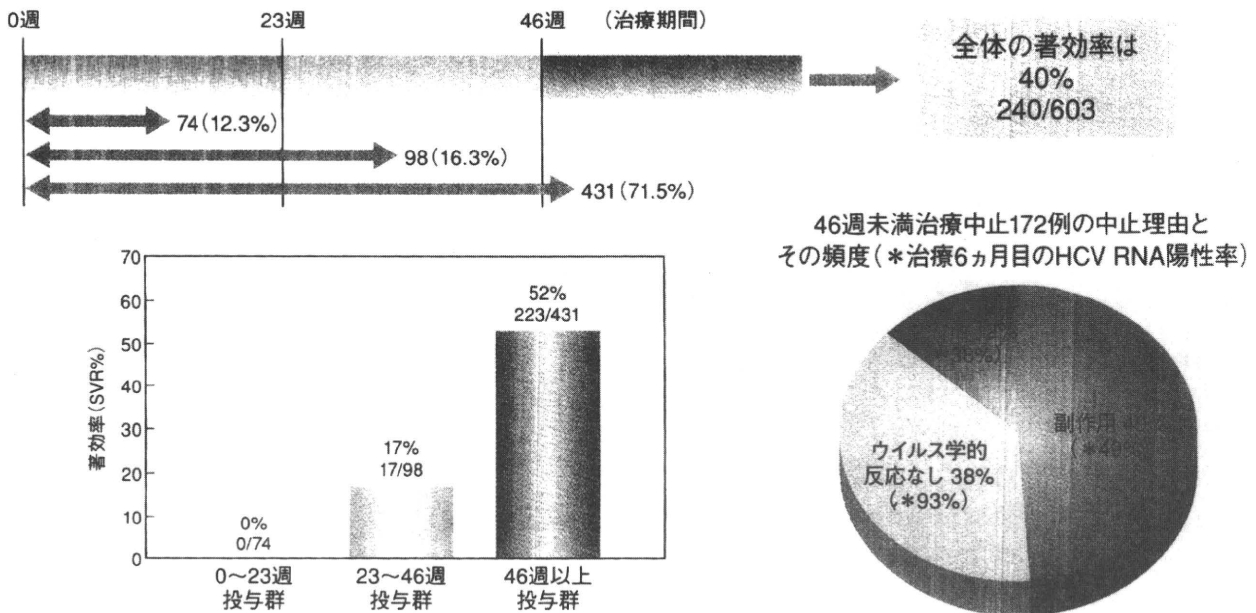


図4 Peg-IFN α -2b/RBV併用療法の治療期間と治療成績、著効(SVR)率と治療中止理由の内訳とその頻度(HCV1H群 n=603)



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

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

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

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