

表1 IFN  $\alpha$  2a, PegIFN  $\alpha$  2a, IFN  $\alpha$  2b, PegIFN  $\alpha$  2bの薬物動態の違い

	IFN $\alpha$ 2a	PegIFN $\alpha$ 2a	IFN $\alpha$ 2b	PegIFN $\alpha$ 2b
体内分布の体積	31~73 L	8~12 L	1.4 L/kg	0.99 L/kg
クリアランス	6600~29200 mL/h	60~100 mL/h	231.2 mL/h kg	22.0 mL/h kg
吸収半減期	2.3 h	50 h	2.3 h	4.6 h
消失半減期	3~8 h	65 h	4 h	40 h
T max (最高血中濃度までの時間)	7.3~12 h	80 h	7.3~12 h	15~44 h

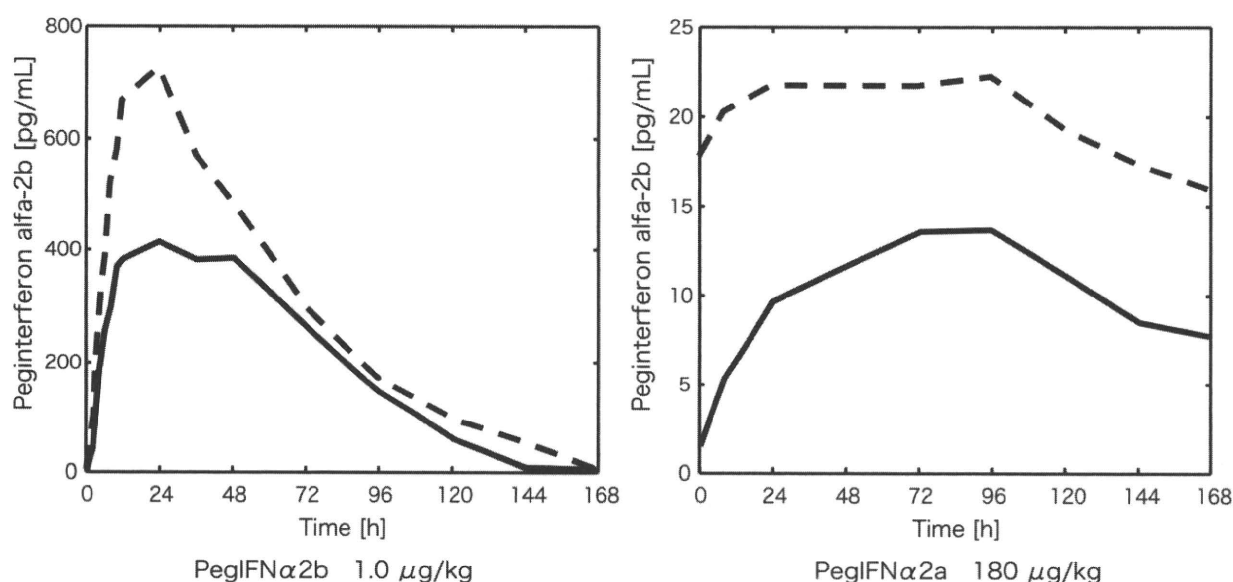


図1 PegIFN  $\alpha$  2bとPegIFN  $\alpha$  2a投与後の1週目と4週目の平均血中濃度の推移

有効血中濃度を維持するためには理論的には連日投与が必要である。わが国での従来型のIFN治療では、開始2週間は連日投与を行い、その後、週3回の間歇投与する方法が長く行われた。しかし、この週3回投与は1週間の間に血中IFN濃度が大きく変化し、血中濃度が低下した時には抗ウイルス効果が低下する可能性があり、また、IFN濃度の上昇時には、発熱、疲労感、頭痛、筋肉痛、関節痛といったインフルエンザ様症状の副作用が発現しやすくなる。

これらの問題を回避すべくIFNの有効な血

中濃度を定常的に持続させることを目的として、1980年代からIFN製剤のPEG化の開発が始まった。PegIFN  $\alpha$  2a (ペガシス)の開発では、まず直鎖型5 kDaのPEGから検討が開始され、順にPEGの分子量を大きくしてゆき、直鎖型20 kDa、分枝型20 kDaなどのPEGが検討され、最終的に分子量20 kDaの2つのPEG鎖をウレタン結合で連結させた分枝型40 kDaのmPEG(モノメトキシPEG)を、IFN  $\alpha$  -2aとアミド結合で結合したペガシスが開発された。

参考までにIFN  $\alpha$  2a, PegIFN  $\alpha$  2a, IFN

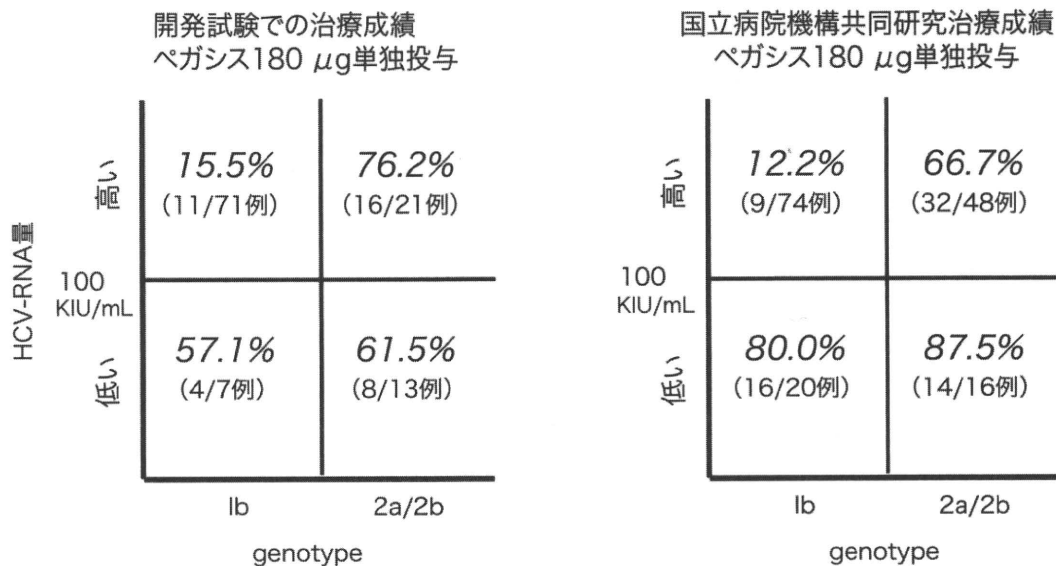


図2 HCVgenotype, HCVRNA量別, ペガシス単独投与治療成績

α 2b, PegIFN α 2bの4つの製剤の薬物動態の差異をまとめたものを表1に, PegIFN α 2aとPegIFN α 2bの2製剤の投与1週目と4週目の血中濃度の平均値の推移を図1に示す<sup>1)</sup>. PEGの分子量, 構造も異なるため, 単純には比較できないが, 薬物動態的にはPegIFN α 2aはPegIFN α 2bに比較して, 血中濃度の上昇の仕方は緩徐であり, また半減期は長く, 血中濃度が長く持続する.

#### 4 PegIFNα2a (ペガシス) 単独投与の治療成績

PegIFNの単独投与による治療法としては, PegIFN- α 2a (ペガシス)が2003年12月に保険診療で承認された. ペガシスは180 μgと90 μgの2種類があり, 通常は180 μgで治療を開始し, 血球数減少などがみられた場合には減量基準にしたがって90 μgに調整する.

ウイルス駆除を目指す場合のペガシス単独投与方法では180 μg, 週1回48本, 48週間投与が基本である. HCVRNA量, HCVgenotype

別の開発試験での成績, 国立病院機構での多施設共同研究での治療成績を図2に示す<sup>2)</sup>. 従来型のIFNと比較して抗ウイルス効果は良好であり, HCV1b型高ウイルス群を除くと57.1~87.5%の著効率であることから, 低ウイルス群やHCV2型の例, リバビリン(RBV)が適さない例に用いられている.

#### 5 PegIFNα2a (ペガシス) による維持療法 (HALT-C試験)

海外では, ペガシスの長期投与, 維持療法によって肝硬変の病態改善効果, 発ガン抑止効果がえられるか否かを明らかにする為に, PegIFN α 2a/RBV治療でウイルス駆除できなかった肝線維化進展例(肝硬変を含む)を対象として, ペガシス90 μgを3年間半投与した群と無治療群での比較試験が行われている(HALT-C試験)<sup>3)</sup>.

2008年, 治療後4年の時点では両群間に発ガン率の差はみられなかったと報告され, IFN維持療法の意義に関しては否定的な考え方が世界中に広まった. しかし, 2010年11

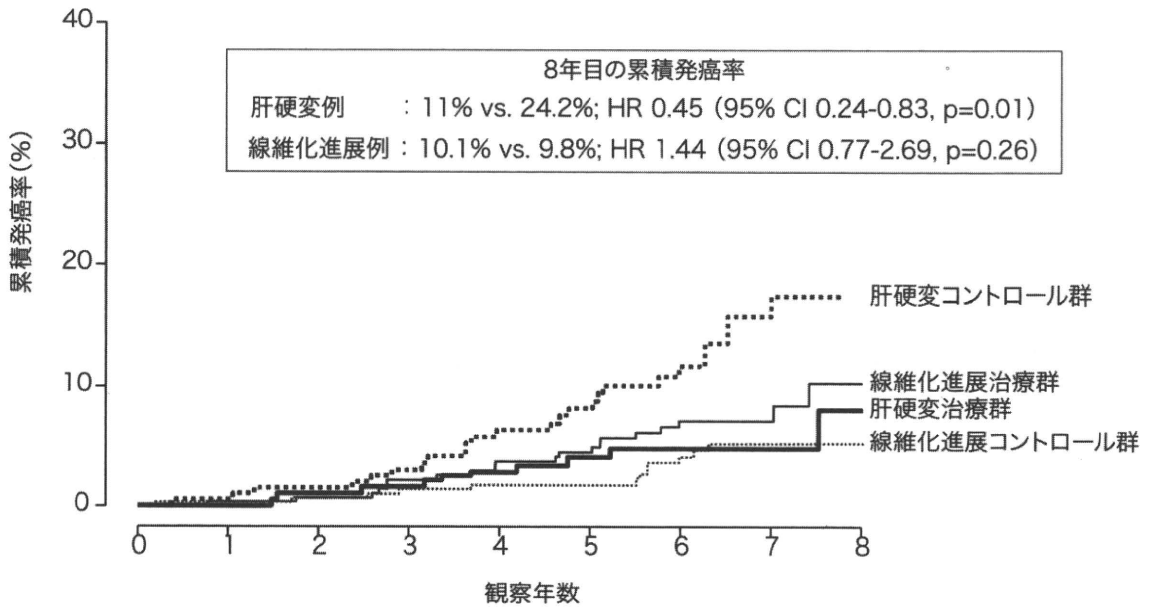


図3 ペガシスによる維持療法の有無での累積肝癌発生率の違い(HALT-C試験) 2010年AASLD発表

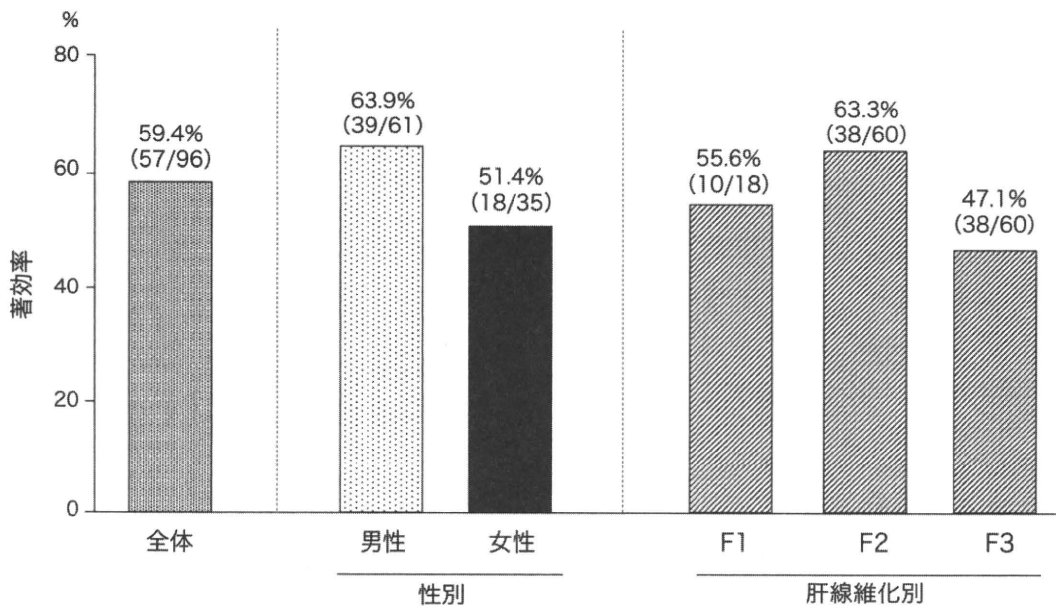


図4 ペガシス/コペガス併用療法の開発試験での治療成績(全体, 性別, 肝線維化別著効率)

月の米国肝臓学会においてHALT-C試験登録症例のその後の追跡結果(平均観察期間6.1年, 最長8.7年)が報告された。前回よりも観察期間を延長し, また対象例を肝硬変症例と非肝硬変例に区分してサブ解析を行ったところ, 肝硬変例では, 無治療群に比較して維持

療法をおこなった群では, 有意に発ガン率が低下していたことが報告された(図3)<sup>4)</sup>。

わが国では, 高齢で, 肝線維化進展したC型慢性肝炎, 肝硬変症例が多く, しかも発ガンリスクも諸外国に比して高いことが明らかとなっている。概して, これらの対象者では,

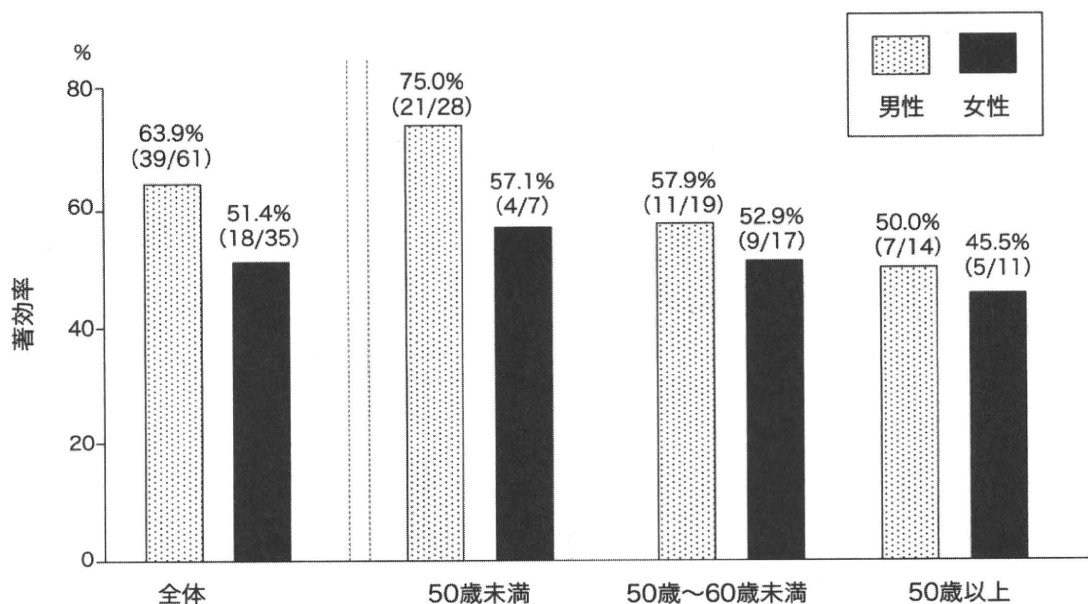


図5 ペガシス/コペガス併用療法の開発試験での治療成績(性別, 年齢別著効率)

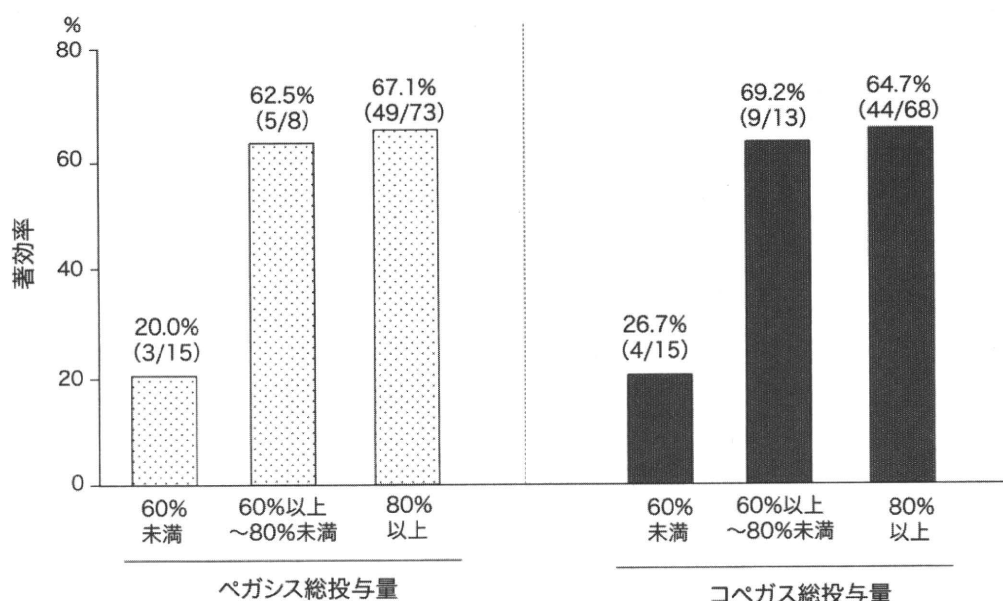


図6 ペガシス/コペガス併用療法の開発試験での治療成績(ペガシス, コペガス総投与量)

PegIFN  $\alpha$  /RBV併用療法の導入そのものが困難な症例が多い。今後、ペガシスを用いた維持療法, IFN長期投与の意義については, わが国においても再考すべきであろう。

## 6 PegIFN $\alpha$ 2a/RBV (ペガシス/コペガス) の国内治療成績

現在, C型肝炎に対するIFN治療は, PegIFN  $\alpha$  /RBVの併用療法が標準治療である。PegIFN  $\alpha$  2a/RBV(ペガシス/コペガス)



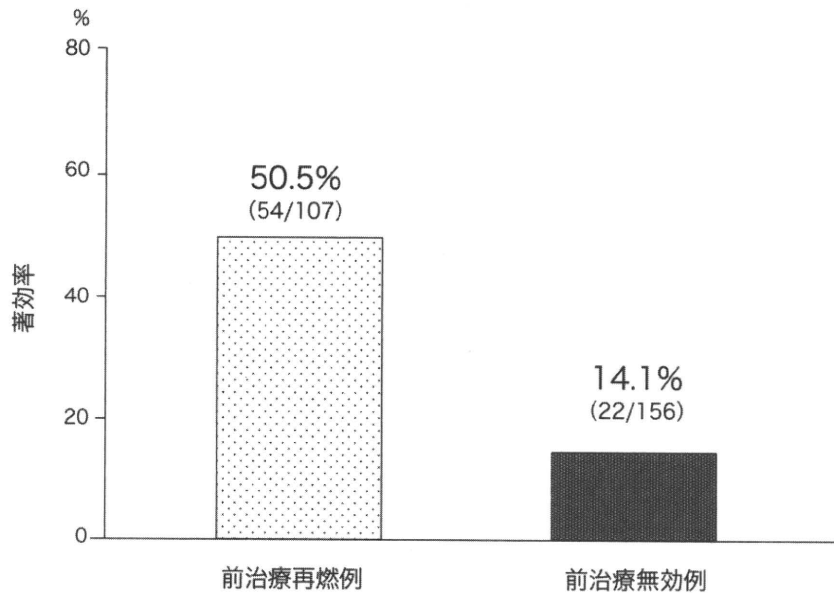


図7 PegIFN/RBV併用48週治療に対するペガシス/コペガス併用療法72週再治療成績

併用療法は、2007年3月から保険適応となった。

わが国で行われたHCV1型高ウイルス、初回治療例を対象としたペガシス/コペガス併用療法の開発試験での治療成績をまとめると<sup>5)</sup>、

- ①全体の著効率は59.4% (57/96) (図4)。
- ②性別では、男性63.9% (39/61)、女性51.4% (18/35)と女性でも比較的成績が良い(図4)。
- ③肝線維化別では、F1:55.6% (10/18)、F2:63.3% (38/60)、F3:47.1% (8/17)で、F3までは線維化進展の影響を受けにくい(図4)。
- ④年齢層別では、50歳以下は60歳以上よりも著効率が高い(図5)。
- ⑤ペガシス/コペガスともに、薬物総投与量として、最低60%以上が必要で、60%以下の場合には著効率が低下する(図6)。

市販後の治療成績については、現在、各施設から数百人規模の治療成績が各学会で発表

されているが、基本的には開発試験での治療成績と類似している。

国内使用例でのペガシス/コペガス併用療法の副作用に関しては、PegIFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法と基本的には同じと著者は考えている。ペガシス単独投与例では、治療中の血小板数減少症と間質性肺炎合併例の症例報告が散見されるも、2つの併用療法の間、統計学的に、これらの発生頻度が高いか否かは現時点では確認されていない。

**7 PegIFN $\alpha$ 2a/RBV (ペガシス/コペガス) による再治療に関する海外治療成績**

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(50 IU/mL)に低下するも治療終了後HCV-RNAが検出される例であり、一方、無効例とは治療中に血中のHCV-RNA量が検出感度以下(50 IU/mL)にまで低下しない、治療期間中、持続的に陽性と

表2 解析対象となった12のRCTの概要

著者名	PEG-IFN用量と 投与期間	リバビリン用量	リバビリン 用量の調節	治療歴	HCV ジェノタイプ	評価項目
Ascione (2008)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 24～48週	1,000～1,200 mg/day	200 mg	なし	1, 2, 3, 4	SVR, 有害事象
Berak (2005)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.0 $\mu$ g/kg/週 12週	体重換算	NR	NR	Non 2/3	有害事象
Bruno (2004)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.0 $\mu$ g/kg/週 12週	1,000～1,200 mg/day	NR	なし	1, 2, 3	有害事象
Di Bisceglie (2007)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 12週	1,000～1,200 mg/day	NR	なし	1	有害事象
Kolakowska (2008)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 24週	体重換算	NR	なし	3	SVR, 有害事象
Laguno (2009)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 48週	800～1,200 mg/day	NR	なし	1, 2, 3, 4	SVR, 有害事象
McHutchison (2009)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1～1.5 $\mu$ g/kg/週 24～48週	800～1,400 mg/day	200～600 mg	なし	1	SVR, 有害事象
Rumi (2008)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 24～48週	800～1,200 mg/day	200 mg	なし	1, 2, 3, 4	SVR, 有害事象
Scotto (2008)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 24～48週	15 mg/kg/day	4.6 mg/kg/day	治療 無効	1, 2, 3, 4	SVR, 有害事象
Silva (2006)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 8週	13 mg/kg/day	認めず	なし	1	有害事象
Sinha (2004)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 24～48週	1,000～1,200 mg/day	NR	なし	1, 2, 3, 4	SVR, 有害事象
Yenice (2006)	$\alpha$ 2aは180 $\mu$ g/週 $\alpha$ 2bは1.5 $\mu$ g/kg/週 24～48週	800～1,200 mg/day	200～600 mg	なし	1	SVR, 有害事象

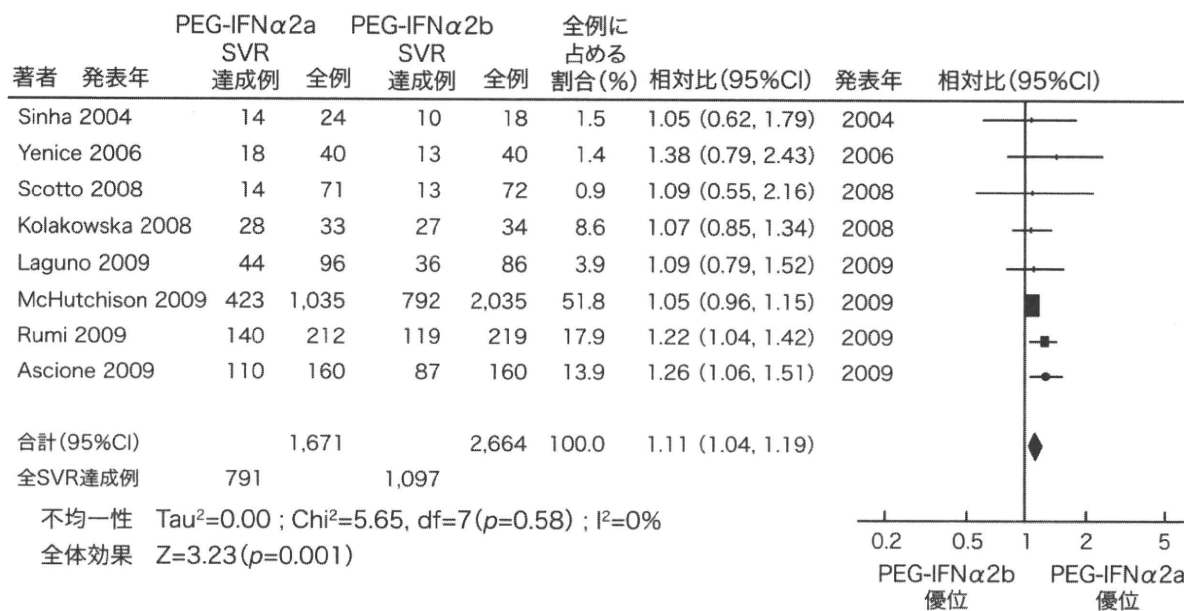


図8 著効率の比較

なった例と定義されている。

PegIFN  $\alpha$  /RBV併用48週治療例での再燃例に対するペガシス/コペガス併用療法72週再治療での著効率は50.5% (54/107)<sup>6)</sup>、無効例に対するペガシス/コペガス併用療法72週再治療での著効率は14.1% (22/156)<sup>7)</sup>と報告されている(図7)。

## 8

### PegIFN $\alpha$ 2a/RBVとPegIFN $\alpha$ 2b/RBVの有効性と安全性の比較

PegIFN  $\alpha$  2a/RBVとPegIFN  $\alpha$  2b/RBVの両療法間の有効性を比較した大規模な無作為化比較試験としては、Genotype 1型のC型慢性肝炎3,070例を対象にMcHutchisonらが行ったIDEAL試験があり、それによると両療法間には有効性も安全性にも差が認められなかったと報告されている<sup>8)</sup>。

一方、各地域、各国においても同様の両療法の比較試験が行われているが、それらの比較試験の治療成績をまとめたメタアナリシス、Cochrane Systematic Reviewの結果が2010年にAwad Tらによって報告されている<sup>9)</sup>。

それによると12の無作為試験(表2)で5,008例を対象に解析したところ、PegIFN  $\alpha$  2a/RBV併用療法の著効率は47%、PegIFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法では41%で、治療効果に有意差(P<0.004)を認めるも、治療中止の原因となった有害事象の発現頻度では両療法間に有意な差はみられなかったという(図8)。

## 9

### 最後に

PegIFN  $\alpha$  2b/RBVよりもPegIFN  $\alpha$  2a/RBVの有効性の方が、わずかながら優っているという評価が世界の大部分となりつつある。しかしながら、実際、著者が両療法を使用した感覚としては、両療法間に大きな差があるとはいえない。その一方でPegIFN  $\alpha$  2aとPegIFN  $\alpha$  2bの薬物動態には明白な差があることが確認されている。現時点では、症例の病態に応じて、薬物動態の違いも考慮した上で、個々の患者に最も適した薬剤を選択するように臨床医として心がけるべきであろう。

## 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  $\alpha$  2a とPEG-IFN  $\alpha$  2bの有効性と安全性は本当に同等か : *THERAPEUTIC RESEARCH* 7 : 1021–1027, 2010

\* \* \*



## B型肝炎に対する核酸アナログ療法

# 薬剤耐性の出現率を考慮

国立病院機構長崎医療センター(長崎県大村市) 治療研究部長 八橋 弘

B型肝炎の治療に使う抗ウイルス薬は、インターフェロンと核酸アナログ抗ウイルス薬(nucleoside analogue、以下NA)に大別される。NAは2000年以降、ラミブジン(LMV、商品名ゼフィックス)、アデホビル(ADV、ヘプセラ)、エンテカビル(ETV、バラクルード)の順に使用が可能となった。国内では既に数万人のB型慢性肝炎、肝硬変患者に対してNAが投与されている。

NAの肝炎治療効果が確実であることと、3種類の中で特に強い抗ウイルス効果を発揮し、薬剤耐性の出現頻度が低いことから、難治例のB型慢性肝炎に対してはETVが第一選択となっている。また、10年4月以後、NAの薬剤費の患者負担分に対して、公的助成制度が適

用されることが決まっている。

### 投与中止後の再燃に注意

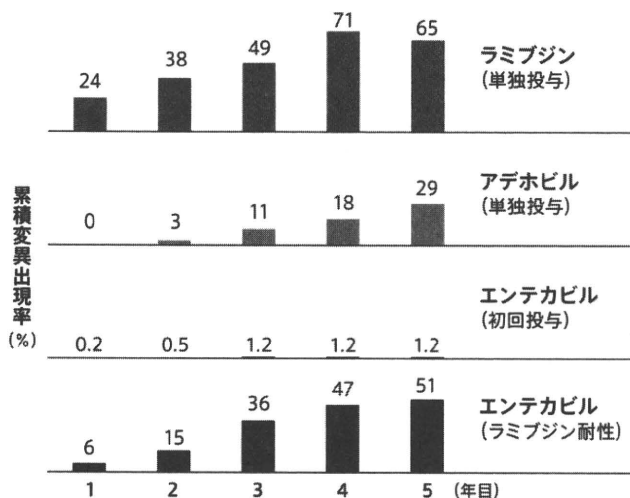
最初に登場したLMVは、エイズウイルスに対する抗ウイルス薬開発の過程で生まれたNAである。B型肝炎ウイルス(HBV)に対しても増殖抑制効果を示すことが分かり、00年11月からB型慢性肝炎に対して保険適用となった。成人のB型慢性肝炎に対するLMVの用法・用量は、100mg1日1回経口内服投与である。投与期間の明確な規定はなく、通常は数年にわたって投与する。

保険診療上の適応症は、HBVの増殖を伴う肝機能の異常が確認されたB型慢性肝炎患者であり、治療前にはHBV-DNA量を確認する。また、HBe抗原陰性でもALT値異常を伴いHBV-DNA量が $10^4$ コピー/mL以上の症例や、慢性肝炎だけでなく肝硬変の症例にも保険が認められている。

LMVのウイルス増殖抑制効果は強力だが、投与を中止すると、ウイルスの再増殖とともに肝炎がしばしば再燃する。LMVで血中ウイルスの増殖を抑制できても、肝細胞内ウイルスの鋳型が容易には排除されないことが、中止後の再燃と関係するといわれている。一方で、LMVの長期投与によりウイルスに遺伝子変異が出現し、薬剤耐性となることが知られており、変異出現例の約半数で肝炎が再燃する。LMV単剤投与中にラミブジン耐性(YMDD)遺伝子に変異が出現する頻度は、投与1年目24%、2年目38%、3年目49%、4年目71%である(図1)<sup>1,2)</sup>。

副作用としては、HIV感染症患者を対象とした高用量使用の場合に汎血球減少、脾炎などの報告があるもの

図1 HBVポリメラーゼ領域の遺伝子変異の出現頻度



ETVの変異出現率は、NAの初回投与例の5年目で1.2%だが、LMV耐性例では2年目15%、3年目36%、4年目47%、5年目51%と、高い頻度でETV薬剤耐性ウイルスが出現する。(文献1,2より)

の、B型肝炎患者を対象とした場合の主な副作用は頭痛と倦怠感程度で、実際の使用経験からは、ほとんどの例で自覚症状を呈する副作用は見られない。

LMVへの薬剤耐性(YMDD遺伝子変異ウイルス出現)に対する治療法として、国内では04年12月からADVが使用可能となった。保険診療上、ADVはLMVとの併用投与およびADV単独投与ともに可能だが、単独投与例では薬剤耐性が少なからず出現することから、LMVとの併用投与が推奨されている(図1)<sup>1,2)</sup>。成人に対するADVの用法・用量は、10mg1日1回経口内服投与である。30mg以上の過量投与例では、腎機能障害が出現しやすく、10mgが至適用量となっている。

LMVとADVの間の交叉耐性の報告は極めて少なく、YMDD遺伝子変異出現例においてもLMVとADVの併用投与によって持続的な抗ウイルス効果を得られることが期待される。重大な副作用として腎機能障害、腎不全、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大などが報告されている。

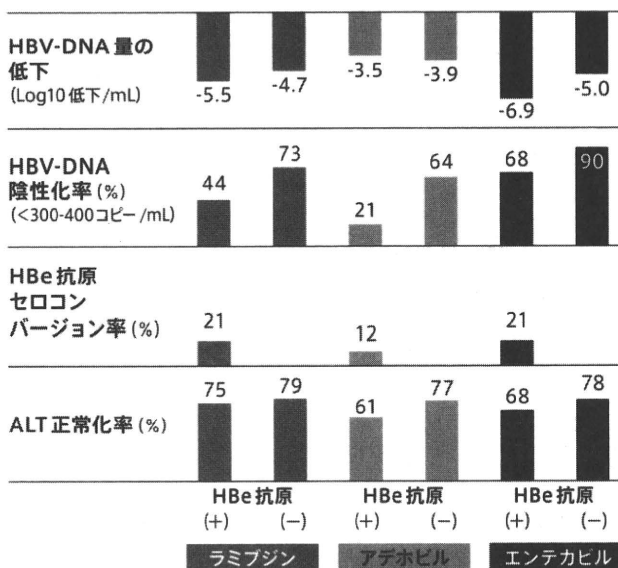
### 変異出現頻度が低いエンテカビル

ETVは06年9月に保険適用となった。ETVの最大の特徴は、NAの初回投与例ではETV薬剤耐性の出現頻度が低いことである。変異が出現する頻度は5年目で1.2%と明らかに低く、現在ではETVが第一選択薬となっている。なおLMV耐性例へのETV投与では、2年で約15%、5年で51%の頻度で変異が出現すると報告されている(図1)<sup>1,2)</sup>。

成人へのETVの用法・用量は、通常、0.5mg1日1回である。食事の影響で薬物吸収率が低下するため、空腹時(食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前)に服用する。なお、LMV不応(LMV投与中にB型肝炎ウイルス血症が認められる、またはLMV耐性変異ウイルスを有するなど)患者には、ETV1mgを1日1回経口投与することが保険で認められているが、ETV耐性が出現しやすくなることから、特別な事情がない限り、現時点では安易に投与を行うべきではないと考えられる。

海外で行われたLMVとADV、ETVの臨床試験の成

図2 各種抗ウイルス薬の治療効果(48週目の治療効果)



3剤を比べると、HBV-DNA量の低下、HBV-DNA陰性化率、ALT正常化率などの点で、ETVが概して優れていることが分かる。(文献3より)

績を比較すると、HBV-DNA量の低下率、HBV-DNA陰性化率、ALT正常化率などの点で、ETVが概して優れている(図2)<sup>3)</sup>。副作用はほかの2剤とほぼ同様であり、本剤投与中、自覚症状を呈する副作用はほとんど認められない。腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下患者では、投与間隔を延長するなどして調節を行う。

自然治癒する可能性が低い35歳以上のB型慢性肝炎症例や、35歳未満でも肝組織病変が進展している症例は、LMVやETVを投与するのに適している。しかし、一度服用を始めると数年間の長期投与が必要で、中止の判断が難しい。そのため、どの患者に、いつから投与するのかなどは、肝臓専門医が最終判断すべきである。

妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対するNAの投与は、胎児に対する安全性が確認されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみすべきとされている。

#### [参考文献]

- 1) Chany MG, Doo EC. Hepatology 2009; 49: S174-84.
- 2) Tenney DJ et al. Hepatology 2009; 49: 1503-14.
- 3) Dienstag JL. Hepatology 2009; 49: S112-21.

## データマイニング解析と治療戦略

八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター治療研究部/やつはし・ひろし

### データマイニングとは●

データマイニング datamining (Dm)とは、過去のデータを分析し、その中から有効な規則性を発見して重要な意思決定支援を促進する先進の情報解析システムであり、金融ビジネス流通分野において広く導入されている手法である。従来の統計解析手法は限られたサンプル数を用いて仮説を検証する方法であり、網羅性、迅速性において難

点があるも、Dmでは膨大なデータから網羅的に高速探索し精緻な解析が可能である<sup>1)</sup>。

Dmの歴史は、1980年代末からIBMアルデマン基礎研究所のDr.ラティシュ・アグルワルが開発した相関関係分析アルゴリズムに始まり、データマイニングという造語も最初に彼が唱えたといわれている。1990年代後半にデータマイニング・ソフトウェアが流通し始めたころから、Dmは金

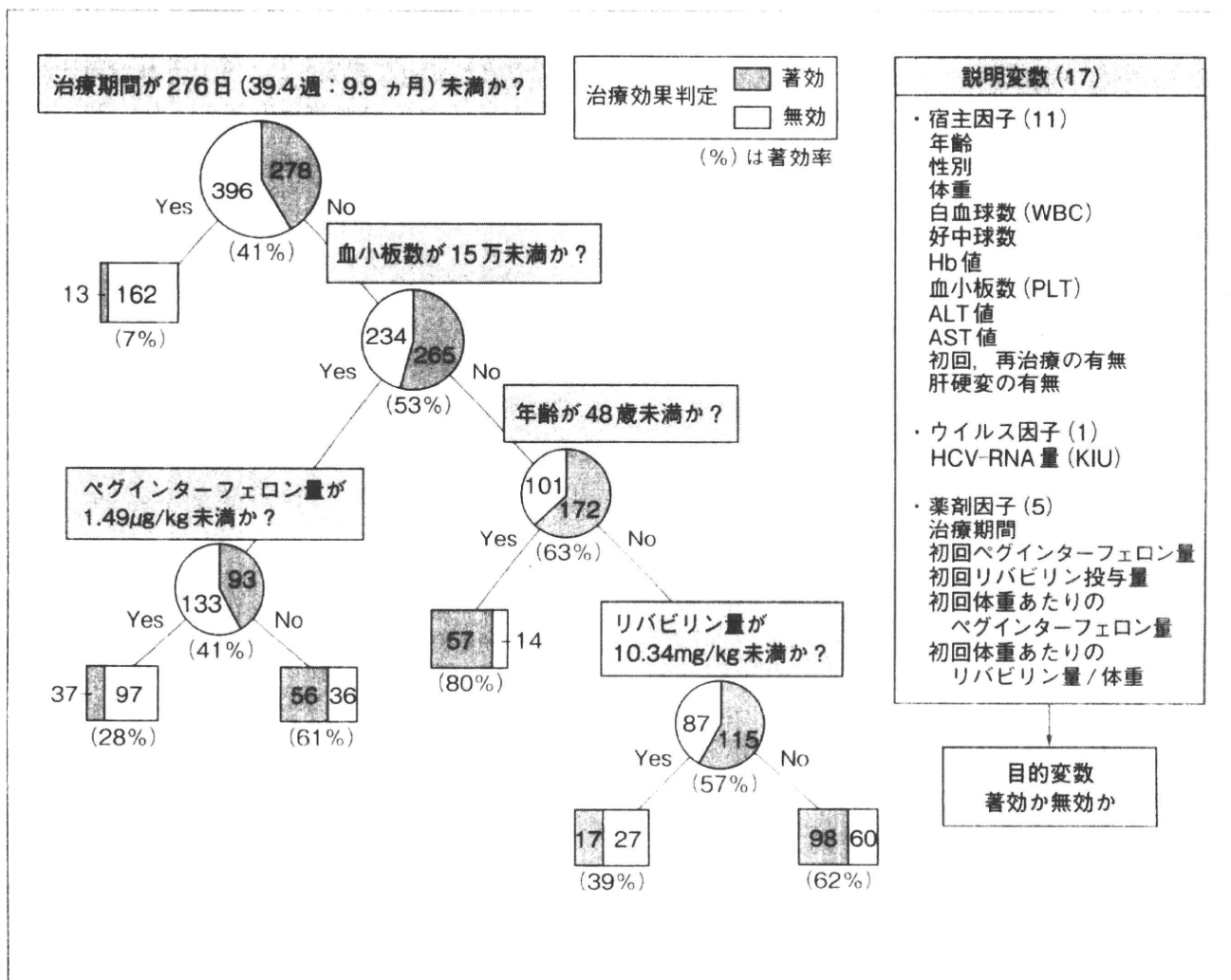


図1 HCV1b型高ウイルス例に対するPegIFNα 2b/RBV併用療法治療を行った674例での治療効果に関するデータマイニング解析(決定木法)



● データマイニングとは、先進的情報解析システムである。

● データマイニングは、遺伝情報の解析、SNPの組み合わせ解析などでの活躍が期待されている。

融、流通業界に浸透しはじめ、本解析手法が未来予測に有用であることが広く知られるようになった。

Dmを理解するうえで重要なポイントは、統計解析との違いを明確に理解することである。統計解析では限られたサンプルの中から仮説を検証する解析手法で解析前に前提となる仮説をあらかじめ設ける必要があるのに対しDmでは仮説を必要としない。Dmは膨大なデータから網羅的に高速探索し精緻に解析して仮説を発見するという仮説発見型の解析手法で、両者の根本的な概念は全く異なっている。

Dmは、実生活、金融、流通の領域ではすでに浸透し、何か新しい事実を見つけ出すという観点からは仮説を必要とせず網羅的で、情報過多の現代社会に合致した新たな情報解析手法である。

#### データマイニング(決定木法)を用いたC型慢性肝炎インターフェロン治療効果予測●

C型慢性肝炎インターフェロン(IFN)治療には、ウイルス因子、宿主因子、薬剤因子などの多数の因子が関与している。特にHCV1型高ウイルス症例に対するペグIFN(PegIFN)とリバビリン(RBV)併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子は、多変量解析を用いても複数の因子が多く抽出され、単独での決定的な治療効果予測因子は見出しがたい。

いくつかの因子を組み合わせるとPegIFN/RBV

併用療法の治療効果を予測するために、Dm解析を行ったものが図1である。対象は、HCV1型高ウイルス群674例で、年齢や性別などの17の説明変数を用い、著効か無効かを目的変数として、Dm解析の中でも決定木法を用いて解析し表現した。決定木法では、より重要な因子は上位に位置し、それぞれの条件をYes、Noとアルゴリズムのようにしてたどることで、各集団におけるSVR率が求められる。本解析結果からは、SVRは、1)治療期間276日か否か、2)血小板数が15万未満か否か、3)年齢が48歳か否かの他、4)薬剤投与量などによって規定され、それぞれの因子の組み合わせによりSVR率として7%から80%の6つの集団に区分された。

おわりに●

医学領域でのDm解析の有用性に関しては検討が今始まったばかりである。Dmは、今後、膨大な遺伝情報の解析、SNPの組み合わせ解析、特に薬剤感受性の解明や治療効果予測を目的とする場合に、統計解析とは異なる新たな情報処理方法として今後、その活躍が期待されている。

#### 文 献

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

# 3 診断の流れ

## I C型肝炎感染の診断

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

## II 肝線維化進展度(肝癌発生リスク)の診断

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

## III IFN治療効果を予測するためのウイルス検査法

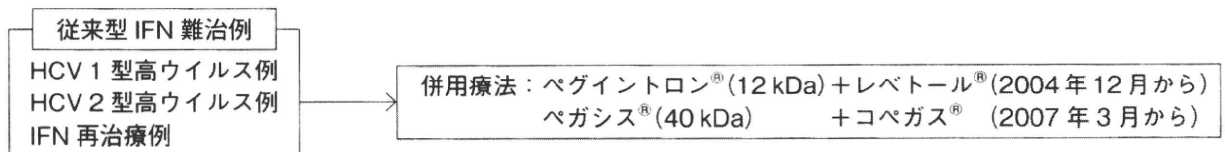
- ①ウイルス量(HCV-RNA量はリアルタイムPCR法で定量する。HCVコア抗原量は感度が高くないも、検査費用が安価である)
- ②HCV遺伝子型(保険適用検査としてはセログループ法があり、1と2に区分する。セログループ1は、HCVゲノタイプ1a、1bに相当し、セログループ2は、HCVゲノタイプ2a、2bに相当する。保険適用外検査として、PCR法でHCVゲノタイプ1a、1b、2a、2b、3型に区分する方法あり)
- ③HCV遺伝子変異(保険適用外検査で、HCVコア70.91の変異、NS5Aの変異の有無をみる)

(八橋 弘)

# 4 治療の概要

## I ウイルス駆除を目的とした治療法

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



## II 肝炎の進展抑止を目的とした治療法

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

(八橋 弘)

# 1 自然経過

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

## I 肝線維化ステージごとの自然経過、発癌リスク

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

## II 肝硬変への進展について

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

## III ALTの推移からみると

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

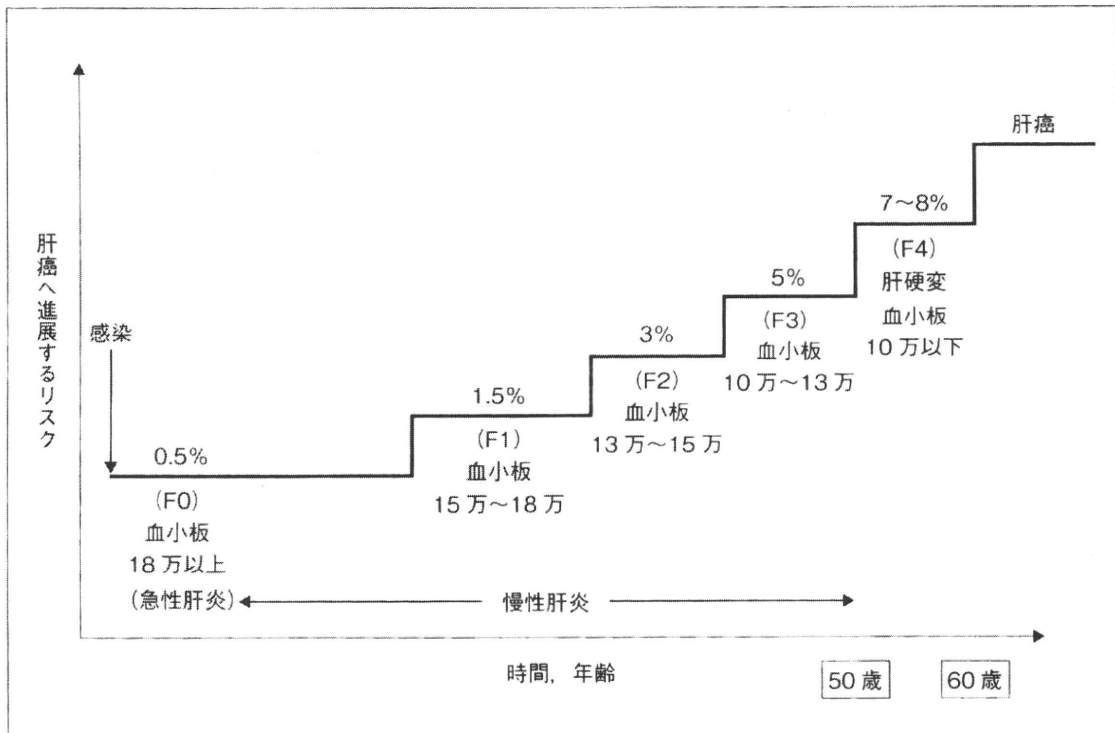


図 1-1 C型肝炎の自然経過, 肝線維化ステージ(F0~F4)と年間発癌率(八橋)  
 C型肝炎の進展の仕方は, 40歳代前半までは緩徐でほとんど進展しない例が多いも, 50歳前後に急速に肝線維化ステージが進展し肝硬変に移行し, 60歳を過ぎて高率に癌化する例は珍しくない。

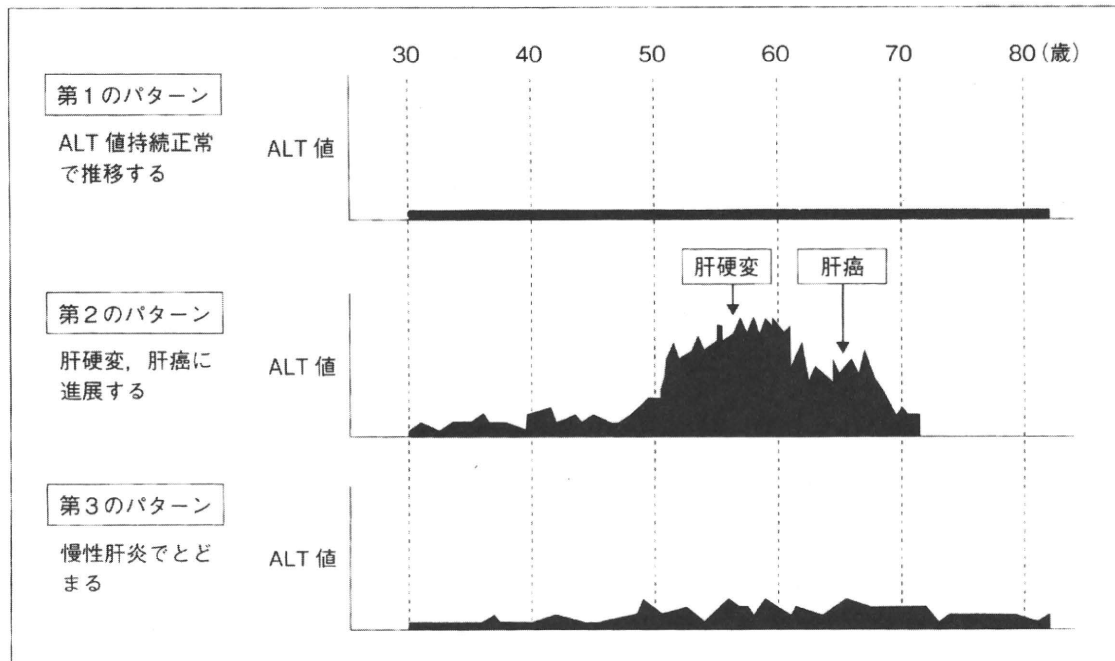


図 1-2 HCV 持続感染者の自然経過と ALT(GPT)値の推移(八橋)  
 HCV 持続感染例の ALT 値の推移は, 上記のように大きく 3つのパターンに分かれ, その頻度は, おのおの 1/3 ずつと考えられる. 30歳, 40歳代には ALT 値は正常を示すも, 50歳代に ALT 変動を示す場合も少なくないことから長期にその経過をみて評価する必要がある。

❖ 文献

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

(八橋 弘)

## 3 高齢者

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

### I IFN 少量長期投与法

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

### II 理論的な背景

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

### III 具体的投与法と治療のコツ

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

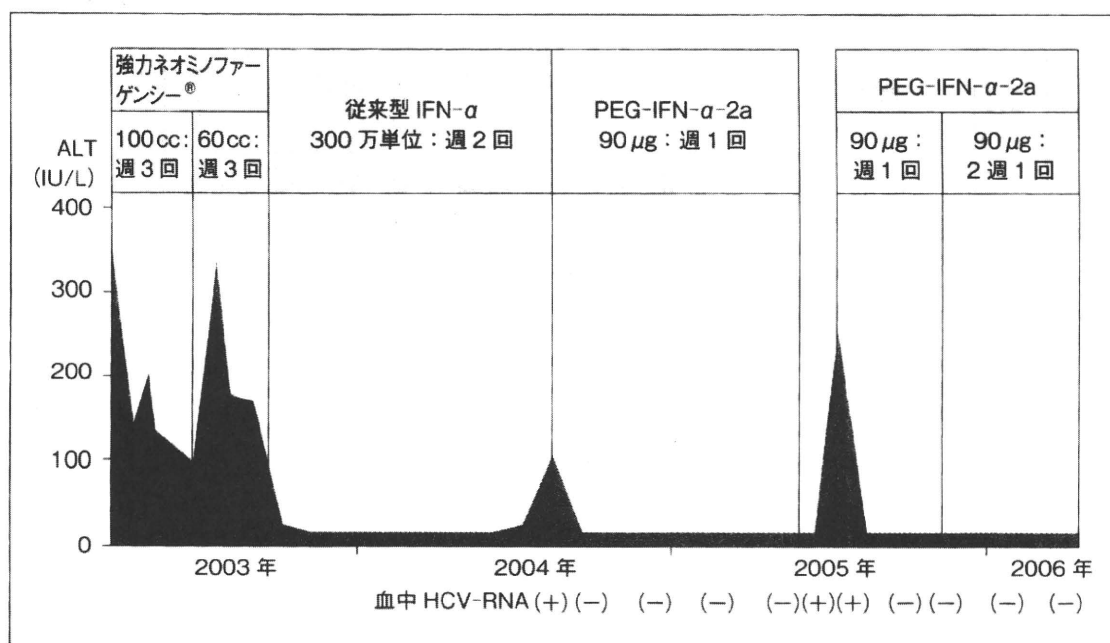


図 3-2 70歳代女性，強力ネオミノファージェンシー®から IFN 少量長期へ移行後に，PEG-IFN を導入した例 PEG-IFN- $\alpha$ -2a を 2 週に 1 回使用でも ALT 値は正常化し，血中 HCV-RNA 陰性化が持続している。

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

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

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

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

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

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

(八橋 弘)



## 4 ペガシス<sup>®</sup> 単独投与による治療

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

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

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

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

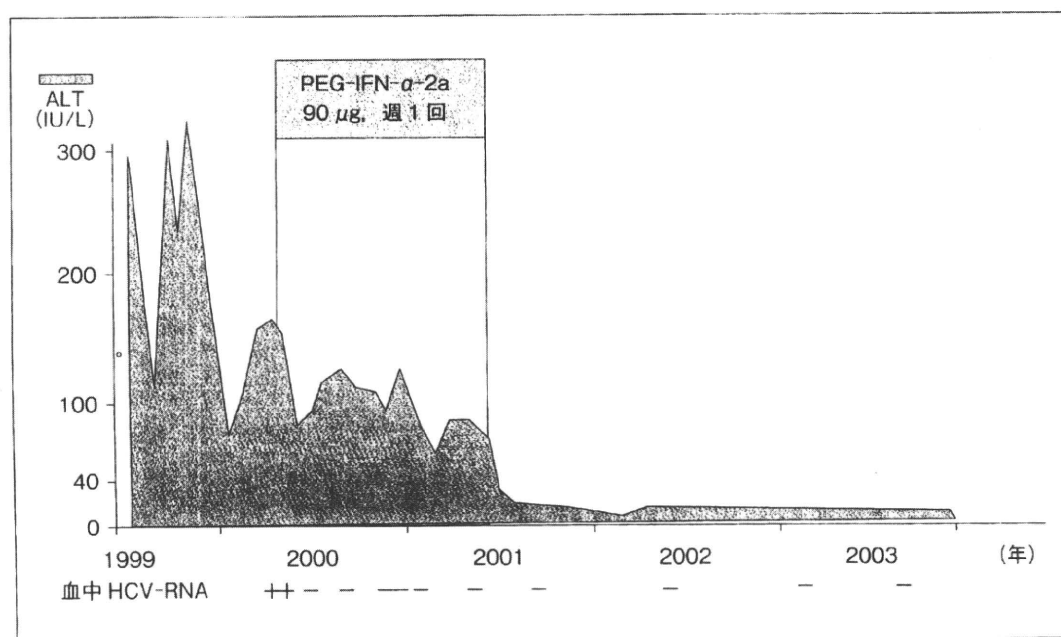


図5-5 60歳代女性。治療前はHCV2a型、53KIU/mL、PEG-IFN- $\alpha$ -2a(ペガシス<sup>®</sup>)投与で著効となった一例

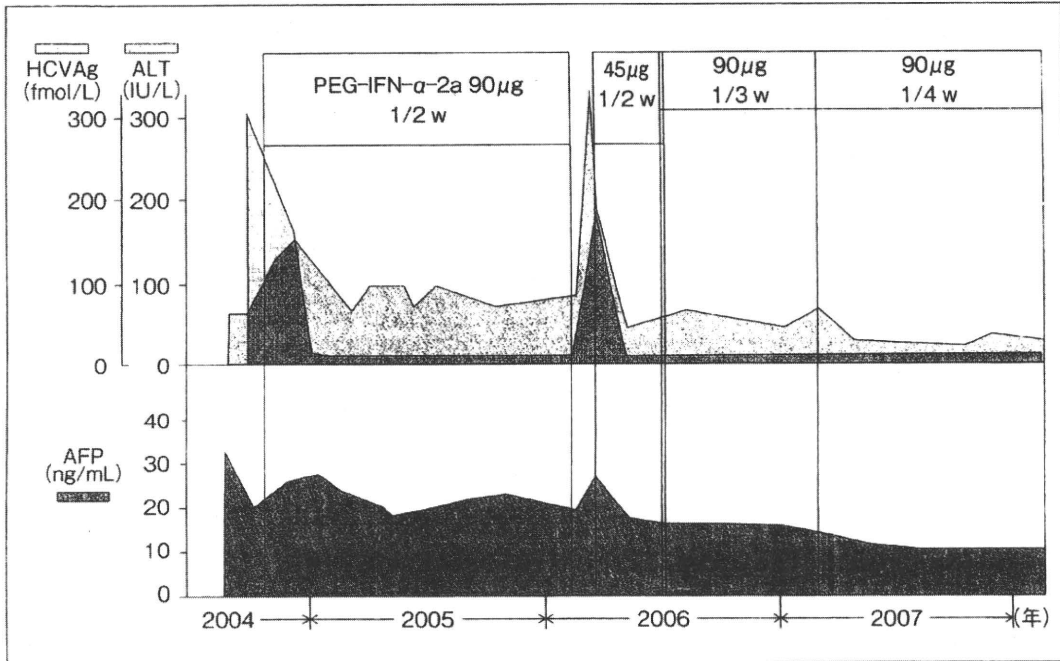


図 5-6 60 歳代女性

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

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

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

(八橋 弘)