

第2章 慢性肝炎の治療

6) C型慢性肝炎のIFN治療効果予測因子

芥田憲夫, 熊田博光

C型慢性肝炎におけるインターフェロン (IFN) 治療効果予測因子としては遺伝子型 (genotype) とウイルス量が重要である。なかでも、ペグインターフェロン (PEG-IFN) /リバビリン (RBV) 併用療法におけるウイルス学的治療効果予測因子としては、HCV genotype 1b (HCV-1b) のcore領域・NS5A領域のアミノ酸置換が報告されている。さらに、最近では宿主要因の*IL28B*近傍の遺伝子多型が治療成績に関与することも報告されている。本稿では、IFN関連療法における治療効果予測因子についてウイルス要因・宿主要因の両面から解説する。

特集
これてわかる！
慢性肝炎の治療戦略

第2章

慢性肝炎の治療

1 遺伝子型・ウイルス量からみたC型慢性肝炎治療ガイドライン

HCVは遺伝子型によりIFNに対する感受性が異なる。わが国の遺伝子型の分布はHCV-1bが約70%、HCV-2aが約15%、HCV-2bが約5%であり、HCV-1bが多数を占めている。HCV-1bはIFN治療に対して抵抗性であり、特にHCV-1bかつ高ウイルス量 (5.0 log IU/mL以上) 症例でのウイルス学的治癒率 [治療終了後24週時点でHCV RNA陰性が持続: sustained virological response (SVR)] は低い。

C型慢性肝炎に対して従来行われてきたIFN単独24週投与のSVR率は全体で30~40%であった。なかでもHCV-1b・高ウイルス量症例 (難治例) においては10%未満という惨憺たる成績であった。その後、2001年12月よりIFN/RBV併用24週投与が可能となり、難治例のSVR率は20~30%まで改善した。さらに'04年12月にはPEG-IFN/RBV併用48週投与が可能となり、難治例のSVR率は40~50%と飛躍的に改善した。'05年12月にはHCV-2a・2bの高ウイルス量症例にまでPEG-IFN/RBV併用24週投与が可能となりSVR率は80~90%まで改善している。

このような治療成績をふまえて、'10年3月に厚生労働省治療標準化に関する臨床研究班から発表されたウイルス排除を目的としたC型慢性肝炎の治療ガイドラインでは遺伝子型とウイルス量で治療方法を選択することが推奨されている (表1) 。

2 Coreアミノ酸置換と治療効果

PEG-IFN/RBV併用療法では、肥満やインスリン抵抗性を有する患者では治療成績が劣り、また肝細胞の脂肪化は治療抵抗性の重要な宿主要因となることが知られている。HCV coreタンパクは、脂肪酸β酸化に関わるPPAR-α発現を抑制したり、その結果、増加する中性脂肪の細胞外へのくみ出しをVLDL (超低密度リポタンパク) の分泌低下と共に抑制して、肝細胞の脂肪化に深く関与している。また、HCV coreタンパクは細胞内のインスリン受容体タンパクであるIRS1やIRS2の発現を低下させ、インスリン抵抗性を惹起する。さらに、HCV coreタンパクはSTATに結合し、その活性化を抑

表1 ◆ C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン (2010年)

	genotype 1	genotype 2
高ウイルス量 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	・PEG-IFN α -2b (ペグイントロン [®]) ・+リバビリン (レベトール [®]) : 48~72週 ・PEG-IFN α -2a (ペガシス [®]) ・+リバビリン (コベガス [®]) : 48~72週 ・IFN β (フェロン [®]) ・+リバビリン (レベトール [®]) : 48~72週	・PEG-IFN α -2b (ペグイントロン [®]) ・+リバビリン (レベトール [®]) : 24週 ・IFN β (フェロン [®]) ・+リバビリン (レベトール [®]) : 24週
低ウイルス量 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	・IFN : 24週 ・PEG-IFN α -2a (ペガシス [®]) : 24~48週	・IFN : 8~24週 ・PEG-IFN α -2a (ペガシス [®]) : 24~48週

文献1より引用

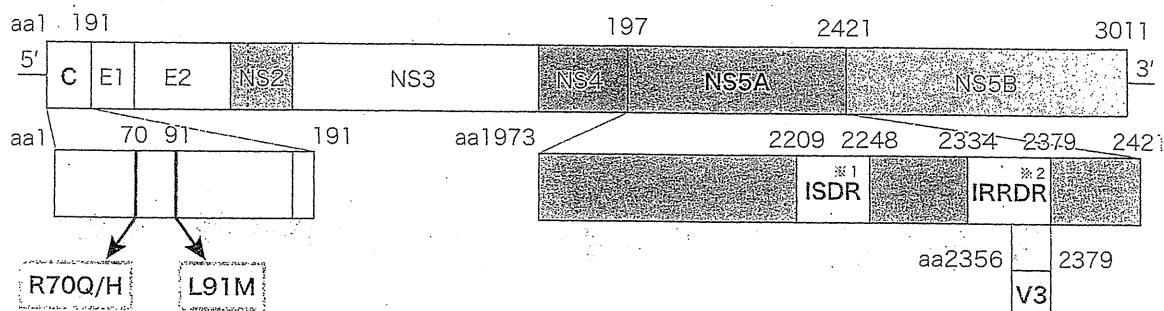


図1 ◆ HCV genotype 1bの抗HCV療法感受性に影響する領域

※1 ISDR : interferon sensitivity determining region ※2 IRRDR : interferon/ribavirin resistance determining region

表2 ◆ NVRに寄与するウイルス学的要因 (多変量解析)

要因	カテゴリー	オッズ比 (95%信頼区間)	P
aa70置換	なし	1	0.013
	あり	22.2 (1.905~258.3)	
aa91置換	なし	1	0.016
	あり	19.5 (1.737~219.3)	

aa70 : アルギニン (70R) からグルタミン/ヒスチジン (70Q/H), aa91 : ロイシン (91L) からメチオニン (91M) に置換される傾向あり (文献2より)

制してIFNシグナル伝達経路を阻害することも知られている。また、core領域にはCTL (細胞傷害性T細胞) エピトープも存在する。したがって、HCV coreタンパクの置換が、細胞内における脂質代謝やインスリン抵抗性の発現、あるいはIFN伝達系や細胞性免疫に影響を与える可能性がある。

当院ではHCV-1bのPEG-IFN/RBV併用療法を施行した50例でcore領域のアミノ酸置換と治療成績との関係を検討している。その結果、70・91番目のアミノ酸置換 (core aa70・91置換) が重要であることを確認した。特に、治療中にHCV RNAが陰性化しない症例 (non-virological response NVR) では、aa70はアルギニン (70R) からグルタミンもしくはヒスチジン (70Q/H) に置換され、aa91はロイシン (91L) からメチオニン (91M) に置換される傾向があった。具体的に、70Q and/or 91Mの置換を有する頻度は、治療中にHCV RNAが陰性化した症例では42%であるのに対しNVRでは92%と高率に確認された (図1, 2, 表2)²⁾³⁾。最近ではcore領域のアミノ酸置換にして、日本のみならずアメリカからもその有用性が報告されている^{4)~6)}。

NVR : 12例

	70	80	90	100	110	治療効果
Consensus	RRQPIPKARR	PEGRTWAQPG	YPWPLYGNEG	LGWAGWLLSP	RGSRPSWGPT	
HCV-J	-----	-----	-----	M-----	-----	
Case 1	-----Q	-----A	-----	-----	-----S	NVR
2	-----Q	-----A	-----	-----	-----	NVR
3	-----H	-----A	-----	-----	-----	NVR
4	-----	-----D	-----	M-----	-----	NVR
5	-----	-----	-----	M-----	-----N	NVR
6	-----	-----	-----	M-----	-----	NVR
7	-----	-----	-----	M-----	-----	NVR
8	-----Q	-----A	-----	M-----	-----N	NVR
9	-----Q	-----	-----L	M-----	-----	NVR
10	-----Q	-----P	-----	M-----	-----	NVR
11	-----Q	-----A	-----	M-----	-----N	NVR
12	-----Q	-----A	-----	M-----	-----	NVR

VR : 38例

	70	80	90	100	110	治療効果
Consensus	RRQPIPKARR	PEGRTWAQPG	YPWPLYGNEG	LGWAGWLLSP	RGSRPSWGPT	
HCV-J	-----	-----	-----	M-----	-----	
Case 13	-----	-----A	-----	-----	-----N	VR
14	-----	-----S	-----	-----	H-----	VR
15	-----	-----A	-----	-----	-----	VR
16	-----	-----	-----	-----	-----	VR
17	-----	-----	-----	-----	H-----	VR
18	-----	-----A	-----	-----T	-----	VR
19	-----	-----A	-----	-----	-----S	VR
20	-----	-----	-----	-----	-----	VR
21	-----	-----	-----	-----	-----	VR
22	-----	-----	-----	-----	-----	VR
23	-----	-----A	-----	-----	-----	VR
24	-----	-----A	-----	-----	-----	VR
25	-----	-----	-----	-----	-----	VR
26	-----	-----A	-----	-----	-----	VR
27	-----	-----A	-----	-----	-----	VR
28	-----	-----	-----	-----	-----	VR
29	-----Q	-----	-----	-----	-----	VR
30	-----	-----	-----	M-----	-----A	VR
31	-----	-----	-----	M-----	-----	VR
32	-----	-----	-----	M-----	-----	VR
33	-----	-----V	-----	M-----	-----N	VR
34	-----Q	-----A	-----	M-----	-----	VR
35	-----Q	-----A	-----	M-----	-----	VR
36	-----Q	-----	-----	M-----	-----	VR
37	-----H	-----D	-----	M-----	-----	VR
38	-----H	-----	-----	M-----	-----	VR
39	-----	-----A	-----	-----	-----	VR
40	-----	-----A	-----	-----	-----	VR
41	-----	-----P	-----	-----	-----	VR
42	-----	-----	-----	-----	-----N---S	VR
43	-----	-----A	-----	-----	-----N	VR
44	-----	-----	-----	-----	-----	VR
45	-----Q	-----A	-----	-----	-----N	VR
46	-----	-----	-----	M-----	-----	VR
47	-----	-----	-----	M-----	-----N	VR
48	-----	-----	-----	M-----	-----	VR
49	-----	-----	-----	M-----	H---N---	VR
50	-----	-----	-----	M-----	-----	VR

図2 ◆ IFN/RBV 併用療法ウイルス学的不応例 (NVR) に寄与するウイルス学的要因
- genotype 1b・高ウイルス量症例の core 領域のアミノ酸配列 -

文献2より引用

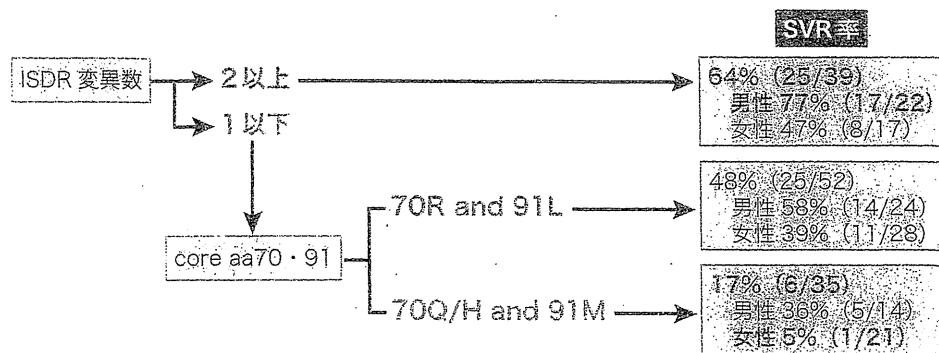


図3 core aa70・91 変異と ISDR 変異数を組み合わせた PEG-IFN/RBV 併用 48 週治療成績
当院における 50 歳以上の症例 184 例

3 NS5A-ISDR 変異数と治療効果

HCV NS5A タンパクは、IFN により誘導され感染細胞のアポトーシスを誘導する 2 本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (PKR) の活性を抑制したり、また培養細胞でウイルスの増殖に深く関与することが明らかにされている重要なタンパクである。HCV-1b の NS5A 領域における 40 アミノ酸 (aa2209-2248) は、IFN 単独療法の治療効果と密接に関連することが明らかにされ、interferon sensitivity determining region (ISDR) と命名されている (図 1)。

具体的には、HCV-1b の基準株である HCV-J との比較で、ISDR に変異のない野生型 (wild type)、1 ~ 3 個の変異のある中間型 (intermediate type)、4 個以上の変異のある変異型 (mutant type) に分類すると、変異数の増加につれて IFN 感受性が増すことが報告されている^{7) 8)}。実際、IFN 単独療法の SVR 率も野生型、中間型、変異型でそれぞれ 17%、24%、74% と変異数の増加につれて治癒率は向上している⁹⁾。最近では PEG-IFN/RBV 併用療法においても治療効果予測因子として重要であることが報告されている¹⁰⁾。

core aa70・91 置換と NS5A-ISDR 変異数はいずれも治療効果予測因子としては多変量解析で独立要因であるため、これらを組み合わせることによって、より正確に PEG-IFN/RBV の 48 週併用療法の治療前効果予測ができる^{5) 11) 12)}。当院において、50 歳以上の症例を対象に PEG-IFN/RBV 併用 48 週の治療成績をみると、ISDR 変異数が 2 個以上の症例を対象としては少ないが SVR 64% と良好な成績が得られているのに対して、ISDR 変異数が 1 個以下かつ core aa70・91 いずれも置換を有する症例 (70Q/H and 91M) では SVR 17% まで低下していた。なかでも女性では SVR 5% まで低下することがわかった (図 3)。

4 NS5A-IRRDR 変異数と治療効果

NS5A 領域 ISDR 下流の 24 アミノ酸 (aa2356-2379) は variable 3 (V3) region といわれ、IFN 治療効果に影響することが報告されてきたが^{13) ~ 15)}、さらにこの V3 region を含む 46 アミノ酸 (aa233-2379) が、PEG-IFN/RBV 併用療法の治療効果に影響していることが報告された。この領域は interferon/ribavirin resistance-determining region (IRRDR) と命名されている (図 1)。

また治療前血清における NS5A 抗体の存在も PEG-IFN/RBV 併用療法の治療効果に関与しているされ、IRRDR と NS5A 抗体の組み合わせは PEG-IFN/RBV 併用療法の治療効果予測に有用とされ特に、IRRDR 変異数が 6 個以上ある変異型では早期にウイルスが消失し、治癒する可能性が高い。方、無効と予測される症例は、IRRDR の変異数が 5 個以下と少なく NS5A 抗体陰性の症例が多い。

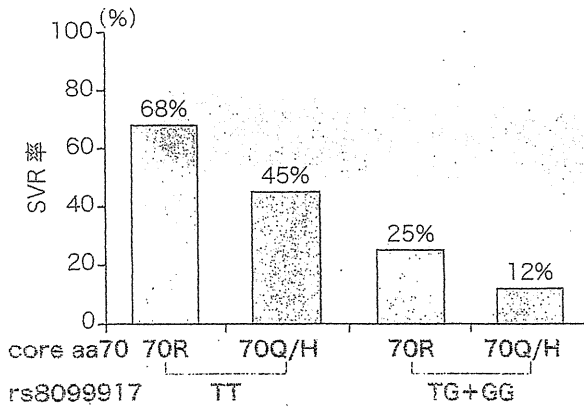


図4 ◆ 当院におけるcore aa70変異とIL28B遺伝子多型を組み合わせたPEG-IFN/RBV48週併用治療成績 (SVR率)

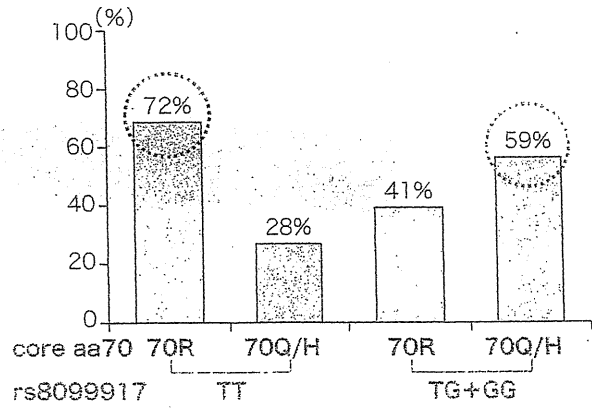


図5 ◆ 当院におけるHCV-1b core aa70変異とIL28B遺伝子多型の分布

が報告されている^{16) 17)}。

memo

当院ではHCV-1bでPEG-IFN/RBV併用療法を施行した200例からV3 region・IRRDR変異数と治療成績との関係を検討している。V3 regionの変異数5個以上の症例のSVRが53%で、変異数4個以下のSVRが52%、さらに、IRRDRの変異数6個以上の症例のSVRが55%で、変異数5個以下のSVRが51%であった。このように現時点では統計学的に有意差を示す成績までは得られておらず、今後さらに症例数を増やした検討が必要である。

5 IL28B 遺伝子多型と治療効果

IFN-λ の一種であるIL28B遺伝子は19番染色体長腕に位置し、その近傍の2カ所のSNPs (rs8099917, rs12979860) の遺伝子多型がPEG-IFN/RBV併用48週の治療成績に関与することが最近報告された^{18) ~20)}。この要因は人種を超えた関連が確認されており、従来報告されているアフリカ系アメリカ人で治療反応性が悪いことを遺伝的に説明するものであった²¹⁾。これらrs8099917とrs12979860の2カ所のSNPsはゲノム上の近接した位置にあり連鎖不均衡が成立していることが推測されている。

PEG-IFN/RBV併用48週投与を行った当院の症例でSVRに寄与する要因を多変量解析で求めると、rs8099917がgenotype TTであることと、core aa70が70Rであることが独立要因として抽出された。これら2つを組み合わせると、rs8099917がTTの場合は70Rの場合はSVR 68%であるのに対して70Q/Hで45%、TG+GGの場合は70Rが25%であるのに対して70Q/Hで12%と宿主・ウイルス要因を組み合わせることにより詳細な治療前効果予測が可能になるといえる(図4)。

IL28B遺伝子多型はPEG-IFN/RBV併用治療効果予測因子であるgenotypeの分布やLDL-コレステロール値に関係することが報告されている^{3) 22) 23)}。さらに、当院における検討ではcore aa70置換とIL28B遺伝子多型が相互に影響している可能性を示す成績も得られている。ウイルス・宿主の両面で治療感受性(70RかつTT)もしくは治療抵抗性(70Q/HかつTG+GG)のパターンを示す症例が約60~70%分布することも確認されており、肝病態進行やIFN治療抵抗性メカニズムの解明に重要な所見であるといえる(図5)。

表3 ◆ HCV-1b・高ウイルス量症例におけるPEG-IFN/RBV/TVR 3剤併用療法のSVRに寄与する因子（多変量解析）

要因	カテゴリー	オッズ比 (95%信頼区間)	P
rs8099917 genotype	TG+GG	1	<0.001
	TT	10.6 (3.07~36.5)	
aa70置換	70Q/H	1	0.040
	70R	3.69 (1.06~12.8)	

計26個のパラメーターから多変量解析を施行
文献25より

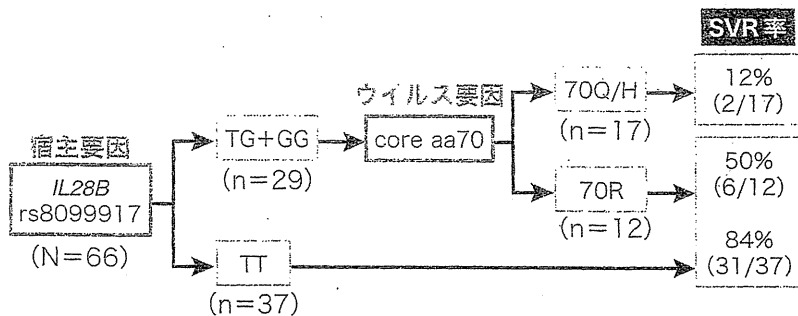


図6 ◆ IL28Bとcore aa70を組み合わせたPEG-IFN/RBV TVR併用治療成績 (SVR率)
文献25より

memo PEG-IFN/RBV併用療法中の貧血の指標としてITPA遺伝子多型が関係することも最近報告された。rs1127354のgenotype CCではCA+AAよりもヘモグロビン値の低下が目立ち、貧血に伴う治療中止が予想される症例の予測に有用であるといえる²⁴⁾。

6 その他要因と治療効果

PEG-IFN/RBV併用48週治療におけるSVR予測因子としてはCoreアミノ酸置換(70R・91L NS5A-ISDR変異数(2個以上)、IL28B遺伝子多型(rs8099917のTT)が有力な要因であるが、その他には性別(男性)、年齢(60歳未満)、LDL-コレステロール(≥86 mg/dL)、肝線維化進行度(F1 F2)、血小板数(15.0×10⁴/mm³以上)、γ-GTP(<109 IU/L)、RBV投与量(≥11.0 mg/kg)といった要因が報告されている³⁾⁵⁾。このようにRBV併用療法の治療効果は、ウイルス・宿主・治療の3因が絡み合って決定されているといえる。

7 新規抗HCV療法における治療効果予測因子

新規抗HCV療法のPEG-IFN/RBV/Telaprevir(TVR)3剤併用療法12~24週投与を行った当の治験症例でSVRに寄与する要因を多変量解析で求めると、宿主要因のrs8099917がTTであること、ウイルス要因のcore aa70が70Rであることが独立要因として抽出された(表3)²⁵⁾。有力な療効果予測因子であるこれら2つを組み合わせると、rs8099917がTTの場合はSVR 84%と良好な成績が得られた。また、TG+GGでもaa70が70Rの場合はSVR 50%であるのに対して、TG+GGかつ70Q/Hの場合はSVR 12%まで低下することがわかった(図6)²⁵⁾。

3剤併用療法の治療開始後24時間以内のHCV RNA量低下に寄与する要因を検討した結果、c aa70・91置換が70R and 91Lの症例では70Q/H and/or 91Mの症例よりもHCV RNA低下が早い

≥3.0 log drop at 24hours, n=21

	70	80	90	100	110
Consensus	RRQPIPKARR	PEGRTWAQPG	YPWPLYGNEG	LGWAGWLLSP	RGSRPSWGPT
HCV-J	-----	-----	-----	M-----	-----
Case 1	-----	-----	-----	M-----	-----
2	-----	-----	-----	-----	-----S
3	-----	-----A-----	-----A-----	-----	-----N-----
4	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----
5	-----Q-----	-----A-----	-----	-----	-----
6	-----Q-----	-----	-----	-----	-----
7	-----	-----A-----	-----	-----	-----
8	-----	-----	-----F-----	-----	-----
9	-----Q-----	-----	-----	-----	-----
10	-----	-----	-----	-----	-----N-----
11	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----
12	-----	-----A-----	-----	-----	-----
13	-----	-----A-----	-----	-----	-----
14	-----	-----	-----	-----	-----
15	-----	-----	-----	-----	-----
16	-----	-----	-----	M-----	-----
17	-----Q-----	R-----A-----	-----	-----	-----R-----
18	-----	-----	-----	-----	-----
19	-----	-----	-----	-----	-----
20	-----	-----	-----	-----	-----
21	-----	-----A-----	-----	-----	-----

<3.0 log drop at 24hours, n=45

	70	80	90	100	110
Consensus	RRQPIPKARR	PEGRTWAQPG	YPWPLYGNEG	LGWAGWLLSP	RGSRPSWGPT
HCV-J	-----	-----	-----	M-----	-----
Case 22	-----	-----A-----	-----	M-----	-----N-----
23	-----Q-----	-----	-----	-----	-----N-----
24	-----Q-----	-----	-----	-----	-----N-----
25	-----	-----	-----	-----	-----
26	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----N-----
27	-----Q-----	-----A-----	-----	-----	-----
28	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----
29	-----	-----	-----	M-----	-----
30	-----Q-----	-----	-----	M-----	-----
31	-----Q-----	-----	-----	M-----	-----
32	-----H-----	-----	-----	M-----	-----N-----
33	-----Q-----	-----	-----	M-----	-----
34	-----	-----	-----	-----	-----
35	-----V-----	-----A-----	-----	-----	-----
36	-----	-----A-----	-----	-----	-----
37	-----Q-----	-----S-----	-----	M-----	-----N-----
38	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----
39	-----	-----	-----	-----	-----N-----
40	-----	-----	-----	-----	-----
41	-----	-----A-----	-----	-----	-----
42	-----	-----	-----	M-----	-----
43	-----Q-----	-----	-----	M-----	-----N-----
44	-----	-----A-----	-----	-----	-----
45	-----	-----A-----	-----	M-----	-----
46	-----	-----	-----	M-----	-----
47	-----	-----	-----	-----	-----N-----S
48	-----Q-----	-----	-----	M-----	-----N-----
49	-----Q-----	-----	-----	M-----	-----
50	-----	-----S-----	-----	M-----	-----
51	-----	-----	-----	M-----	-----N-----
52	-----	-----	-----	M-----	-----
53	-----	-----	-----	M-----	-----N-----S
54	-----	L-----A-----	-----	-----	S-----N-----
55	-----	-----A-----	-----	-----	-----
56	-----	-----	-----	-----	-----N-----
57	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----
58	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----
59	-----	-----A-----	-----	-----	-----
60	-----Q-----	-----	-----	M-----	-----N-----
61	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----
62	-----Q-----	-----A-----	-----	-----	-----
63	-----	-----	-----	M-----	-----
64	-----Q-----	-----A-----	-----	-----	-----N-----
65	-----	-----	-----	-----	-----
66	-----Q-----	-----A-----	-----	M-----	-----

図7 PEG-IFN/RBV/TVR 3剤併用療法の早期ウイルス動態に寄与するウイルス学的要因
 - genotype 1b・高ウイルス量症例の core 領域のアミノ酸配列 -

文献 26 より

表4 ◆ 早期ウイルス動態に寄与する因子 (多変量解析)

要因	カテゴリー	オッズ比 (95%信頼区間)	P
core aa70・91	70Q/H and/or 91M	1	0.014
	70R and 91L	4.13 (1.33~12.8)	
HCV RNA (log IU/mL)	<7.0	1	0.085
	≥7.0	2.73 (0.87~8.56)	

文献26より

とが確認された。この結果から、coreアミノ酸置換は3剤併用療法中の早期ウイルス動態に関与することが確認された(図7, 表4)²⁶⁾。

このように、3剤併用療法の時代になってもウイルス要因のcoreアミノ酸置換と宿主要因の*IL28B*近傍の遺伝子多型を組み合わせることでより詳細な治療前効果予測ができる時代が来ると思われる。

Point

- ✦ RBV併用療法無効例を治療前に予測することはIFN少量間歇療法・肝庇護療法といった肝発癌予防を目的とした安全かつ有効な治療への早期移行を可能にする
- ✦ 逆に、治癒が期待できる症例を治療前に予測できれば、高齢者のように副作用が懸念され強力な治療が躊躇される症例であってもRBV併用療法は選択肢となる
- ✦ 今後はウイルス要因と宿主要因を組み合わせることでテーラーメイド医療の展望が開けるものと思われる

文 献

- 1) 熊田博光：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21年度総括・分担研究報告書）
- 2) Akuta, N., et al.: *Intervirology*, 48: 372-380, 2005
- 3) Akuta, N., et al.: *J. Hepatol.*, 46: 403-410, 2007
- 4) Donlin, M. J., et al.: *J. Virol.*, 81: 8211-8224, 2007
- 5) Okanou, T., et al.: *J. Gastroenterol.*, 44: 952-963, 2009
- 6) Nakamoto, S., et al.: *Scand. J. Gastroenterol.*, 44: 872-877, 2009
- 7) Enomoto, N., et al.: *J. Clin. Invest.*, 96: 224-230, 1995
- 8) Enomoto, N., et al.: *N. Engl. J. Med.*, 334: 77-81, 1996
- 9) Chayama, K., et al.: *Hepatology*, 25: 745-749, 1997
- 10) Shirakawa, H., et al.: *Hepatology*, 48: 1753-1760, 2008
- 11) Mori, N., et al.: *J. Med. Virol.*, 81: 640-649, 2009
- 12) Ikeda, H., et al.: *Hepatol. Res.*, 39: 753-759, 2009
- 13) Inchauspe, G., et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 10292-10296, 1991
- 14) Duverlie, G., et al.: *J. Gen. Virol.*, 79: 1373-1381, 1998
- 15) Nousbaum, J., et al.: *J. Virol.*, 74: 9028-9038, 2000
- 16) El-Shamy, A., et al.: *Microbiol. Immunol.*, 51: 471-482, 2007
- 17) El-Shamy, A., et al.: *Hepatology*, 48: 38-47, 2008
- 18) Ge, D., et al.: *Nature*, 461: 399-401, 2009
- 19) Tanaka, Y., et al.: *Nat. Genet.*, 41: 1105-1109, 2009
- 20) Suppiah, V., et al.: *Nat. Genet.*, 41: 1100-1104, 2009
- 21) McHutchison, J. G., et al.: *Gastroenterology*, 119: 1317-1323, 2000

- 22) Montes-Cano, M. A., et al. : Hepatology, 52 : 33-37, 2010
 23) Li, J. H., et al. : Hepatology, 51 : 1904-1911, 2010
 24) Fellay, J., et al. : Nature, 464 : 405-408, 2010
 25) Akuta, N., et al. : Hepatology, 52 : 421-429, 2010
 26) Akuta, N., et al. : J. Med. Virol., 82 : 575-582, 2010

Profile

芥田憲夫 (Norio Akuta)

虎の門病院肝臓センター 医員

1995年 岐阜大学医学部卒業

'95年～2000年 国家公務員共済連合会 虎の門病院内科レジデント

2000年から現職 (国家公務員共済連合会 虎の門病院肝臓センター 医員)

資格：

- ・日本内科学会認定内科専門医
- ・日本消化器内視鏡学会専門医
- ・日本消化器病学会地方会評議委員
- ・日本肝臓学会評議員

研究領域：ウイルス性肝炎・肝癌

熊田博光 (Hiromitsu Kumada)

虎の門病院肝臓センター 部長・分院長

1972年3月 岐阜大学医学部卒業

'72年4月 虎の門病院病理学科

'77年4月 虎の門病院消化器科

'89年4月 虎の門病院消化器科部長

2007年4月 虎の門病院分院長

主な役職：

- ・日本肝臓学会理事
- ・日本消化器病学会財団評議員
- ・日本消化器内視鏡学会指導医
- ・日本内科学会指導医

厚生労働省関係：

- ・2004年度～ 診断群分類の妥当性に関する調査研究班班長
- ・'04年度～ B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班班長
- ・'07年4月～ 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班班長

主要研究領域：ウイルス性肝炎・肝癌

謹告

本書に記載されている診断法・治療法に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者ならびに出版社はそれぞれ最善の努力を払っております。しかし、医学、医療の進歩により、記載された内容が正確かつ完全ではなくなる場合もございます。

したがって、実際の診断法・治療法で、熟知していない、あるいは汎用されていない新薬をはじめとする医薬品の使用、検査の実施および判読にあたっては、まず医薬品添付文書や機器および試薬の説明書で確認され、また診療技術に関しては十分考慮されたうえで、常に細心の注意を払われるようお願いいたします。

本書記載の診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応などが、その後の医学研究ならびに医療の進歩により本書発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応などによる不測の事故に対して、著者ならびに出版社はその責を負いかねますのでご了承ください。

しょうかき
消化器 Book 04

これでわかる！ 慢性肝炎の治療戦略

まんせいかんえん ちりょうせんりやく

肝臓を防ぐためのマネジメント

かんがん ふせ

2011年4月25日 第1刷発行

企画	井廻道夫
発行人	一戸裕子
編集人	嶋田達哉
副編集人	鈴木美奈子
編集担当	高橋紀子
発行所	株式会社 羊土社 〒101-0052 東京都千代田区神田小川町2-5-1 TEL 03 (5282) 1211 FAX 03 (5282) 1212 E-mail eigyo@yodosha.co.jp URL http://www.yodosha.co.jp/
装幀	野崎一人
印刷所	広研印刷株式会社

© YODOSHA CO., LTD. 2011
ISBN978-4-7581-1237-6

本書に掲載する著作物の複製権、上映権、譲渡権、公衆送信権（送信可能化権を含む）は（株）羊土社が保有します。

©COPY <（社）出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、（社）出版者著作権管理機構（TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

消化器疾患 最新の治療

編集

菅野健太郎 自治医科大学

上西 紀夫 公立昭和病院

井廻 道夫 昭和大学

2011
2012

ト巻頭トピックス

1. 消化管吸収制御薬・代謝機能活性薬・抗肥満薬
2. IBDに対する生物学的製剤
3. 消化器癌に対する分子標的治療薬
4. 新しい胃癌取扱い規約,胃癌治療ガイドラインのポイント
5. 新しい大腸癌治療ガイドラインのポイント
6. C型慢性肝炎に対する新しい治療法
7. 宿主遺伝子多型とC型肝炎治療抵抗性
8. 自己免疫性胆膵疾患
9. NOTES

巻頭トピックス

1. 消化管吸収制御薬・代謝機能活性化薬・抗肥満薬	自治医科大学消化器内科 菅野健太郎	1
2. IBD に対する生物学的製剤	兵庫医科大学下部消化管科 松本譽之	8
3. 消化器癌に対する分子標的治療薬	岐阜大学腫瘍外科 高橋孝夫, 吉田和弘	12
4. 新しい胃癌取扱い規約, 胃癌治療ガイドラインのポイント	癌研究会有明病院消化器外科 佐野 武	17
5. 新しい大腸癌治療ガイドラインのポイント	帝京大学外科 石原聡一郎, 渡邊聡明	21
6. C 型慢性肝炎に対する新しい治療法	虎の門病院肝臓内科/虎の門病院分院 荒瀬康司, 熊田博光	25
7. 宿主遺伝子多型と C 型肝炎治療抵抗性	名古屋市立大学細胞生化学/名古屋市立大学病態医科学・肝疾患センター 杉山真也, 田中靖人	29
8. 自己免疫性胆嚢疾患	関西医科大学消化器肝臓内科 岡崎和一, 内田一茂	33
9. NOTES	東京慈恵会医科大学内視鏡科/東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科 池田圭一, 田尻久雄	40

I 消化器疾患の主要な治療法

1. 栄養療法 (NST, 経腸栄養)	箕面市立病院外科 飯島正平	45
2. 輸血療法	慶應義塾大学輸血・細胞療法部 渡邊直英, 半田 誠	50
3. 内視鏡止血法	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院内科 芳野純治, 小坂俊仁	53
4. ステント治療	東京大学消化器内科 伊佐山浩通	57
5. PEG とその管理	国際医療福祉大学外科 鈴木 裕, 北島政樹	62
6. 消化器癌の緩和ケア	藤田保健衛生大学外科・緩和医療学 東口高志	67

II 消化器疾患の主要な対症療法

1. 腹痛	浜松医科大学第一内科・浜松労災病院 伊熊陸博	71
2. 悪心・嘔吐	島根大学第二内科 古田賢司, 木下芳一	76
3. 吐血・下血	東京臨海病院消化器内科/三宿病院消化器科 神野 彰, 吉田行哉	82

C型慢性肝炎に対する新しい治療法

6

荒瀬 康司・熊田 博光

現在、C型慢性肝疾患に対する保険適用となっている薬剤の中で、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法はもっとも抗ウイルス作用の強い治療法である。インターフェロン単独療法に比べて副作用が強く、所定量が投与できない症例もしばしばみられるが、その効果が大きいため、日常臨床ではきわめて重要な薬剤となっている。実際、わが国では高ウイルス例の患者ではインターフェロンとリバビリンの併用療法が第1選択として広く行われている。しかしながら、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法でも治癒しない例も存在し、さらにうつなどの合併症のためにペグインターフェロン・リバビリン併用療法が行えないような症例も存在する。そこで本項では、現在におけるわが国でのC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法の実体と新しい治療法、さらには副作用を軽減する治療法などにつき記述する。

でウイルス排除が不能な場合や、インターフェロンの副作用が強い場合、合併症のために通常量のインターフェロンが投与できないような場合には、肝発癌抑制のために少量のインターフェロンを使用し、肝発癌を抑制する治療法も行われている。これらを合計すると、わが国では45万人前後のC型慢性肝疾患患者がインターフェロンなどの抗ウイルス療法を受けてきたと推察される。

筆者の施設で行われたインターフェロン単独およびインターフェロン・リバビリンでのウイルスタイプ・ウイルス量別の治療効果（ウイルス排除率）を図1に示した。C型肝炎ウイルスの中で genotype 1b・高ウイルス例はわが国にもっとも多く、インターフェロン抵抗性で難治なウイルスである。1b高ウイルスの症例にインターフェロン単独投与24週投与した際のウイルス排除率は10%以下である。インターフェロンにリバビリンを併用するとウイルス排除率は増加し、48週併用治療では約半分の症例でウイルス駆除がなされる。

わが国での抗ウイルス療法の実体

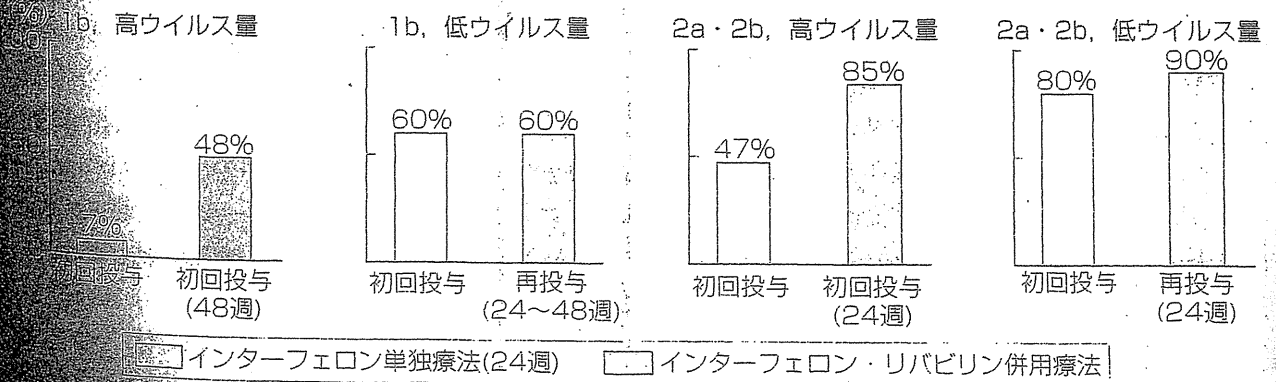
A

現在C型肝炎ウイルス（HCV）を排除する治療法として、わが国ではインターフェロン単独療法よりもインターフェロン・リバビリン併用療法が広く行われている。また、インターフェロン療法に

1b・高ウイルス例での治療効果を高める手段

B

ペグインターフェロン・リバビリン長期投与 genotype 1b・高ウイルス例では、ペグインター



① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㉠ ㉡ ㉢ ㉣ ㉤ ㉥ ㉦ ㉧ ㉨ ㉩ ㉪ ㉫ ㉬ ㉭ ㉮ ㉯ ㉰ ㉱ ㉲ ㉳ ㉴ ㉵ ㉶ ㉷ ㉸ ㉹ ㉺ ㉻ ㉼ ㉽ ㉾ ㉿

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㉠ ㉡ ㉢ ㉣ ㉤ ㉥ ㉦ ㉧ ㉨ ㉩ ㉪ ㉫ ㉬ ㉭ ㉮ ㉯ ㉰ ㉱ ㉲ ㉳ ㉴ ㉵ ㉶ ㉷ ㉸ ㉹ ㉺ ㉻ ㉼ ㉽ ㉾ ㉿

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㉠ ㉡ ㉢ ㉣ ㉤ ㉥ ㉦ ㉧ ㉨ ㉩ ㉪ ㉫ ㉬ ㉭ ㉮ ㉯ ㉰ ㉱ ㉲ ㉳ ㉴ ㉵ ㉶ ㉷ ㉸ ㉹ ㉺ ㉻ ㉼ ㉽ ㉾ ㉿

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㉠ ㉡ ㉢ ㉣ ㉤ ㉥ ㉦ ㉧ ㉨ ㉩ ㉪ ㉫ ㉬ ㉭ ㉮ ㉯ ㉰ ㉱ ㉲ ㉳ ㉴ ㉵ ㉶ ㉷ ㉸ ㉹ ㉺ ㉻ ㉼ ㉽ ㉾ ㉿

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㉠ ㉡ ㉢ ㉣ ㉤ ㉥ ㉦ ㉧ ㉨ ㉩ ㉪ ㉫ ㉬ ㉭ ㉮ ㉯ ㉰ ㉱ ㉲ ㉳ ㉴ ㉵ ㉶ ㉷ ㉸ ㉹ ㉺ ㉻ ㉼ ㉽ ㉾ ㉿

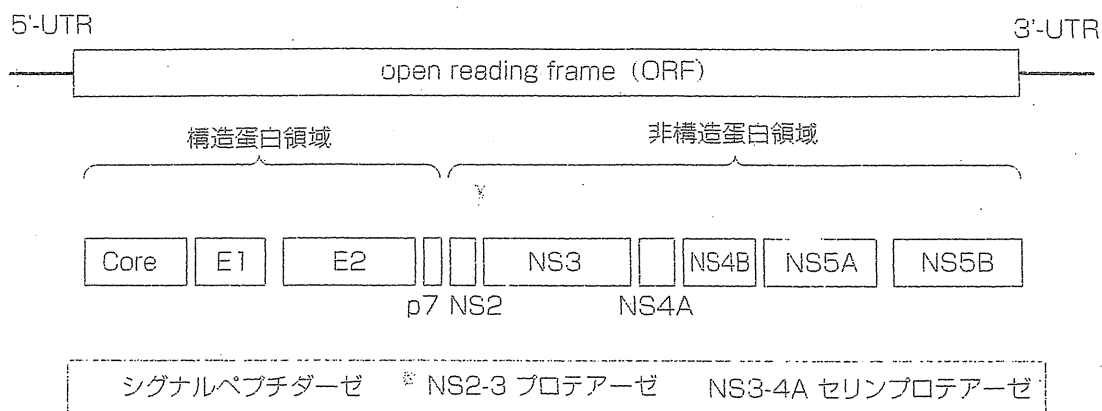


図2 HCV ゲノムの構造と翻訳される蛋白

フェロン・リバビリン併用療法を48週間施行した際に半数の症例でウイルスの陰性が認められ、残りの半数ではウイルス排除は行えない。治療開始後のウイルス陰性化時期が12週以内であれば48週投与にて80~90%の症例でウイルス排除が行える。しかしながら治療開始後12週以降にHCV-RNAの陰性化が認められるような症例では、48週で治療を止めた場合にはそのウイルスの排除率は30~35%前後と低率である。

そこで、これら12週以降にウイルスが陰性化した症例で、治療合計期間を従来の48週とした130例と、72週投与した65例での治療効果についてmatch control studyにて検討したところ、72週投与では治療効果ウイルス排除率は62%となり、48週で治療を止めた場合に比べてウイルス排除率は良好であった。以上より、HCV-RNAの陰性化が12週以降であった場合には、治療期間を72週にするのがウイルス排除率を上昇させる上で重要と考えられている¹⁾。

④ フルバスタチンナトリウム併用

コレステロールの合成を低下させる薬剤としてスタチン製剤が広く使用されている。このスタチン製剤のうち、フルバスタチンナトリウム（ローコール）は体内でのコレステロール合成過程におけるゲラニル化を阻害してウイルスの再生を抑制する可能性がある²⁾と岡山大学池田らにより報告されている²⁾。そこで、実際にペグインターフェロン・リバビリン併用療法にローコールを併用した場合と非併用の場合での治療効果につき、1b・高ウイルス例で検討した。ウイルスの推移を見るとフ

ルバスタチンナトリウム併用例の方がウイルスの陰性化効果が良好であった³⁾。すなわちペグインターフェロン・リバビリンの48週間併用療法を行ったところ、フルバスタチンナトリウム非併用例ではウイルスの陰性化率が48週で77.8%であったのに比し、フルバスタチンナトリウム併用例では92.9%とウイルスの陰性化率がさらに上昇した。実際にペグインターフェロンとフルバスタチンナトリウムを併用すると、48週投与で60%強でウイルス排除が可能であった。

⑤ プロテアーゼ阻害薬の使用

HCVの遺伝子配列に由来する翻訳蛋白のうち、ウイルス増殖の重要な働きをもつ酵素を標としているものが多く、このような新しいHCV薬はSpecifically Targeted Antiviral Therapy for chronic hepatitis C (STAT-C)と称されている。STAT-Cは、主にプロテアーゼ阻害薬とリメラーゼ阻害薬に大別され、プロテアーゼ阻害薬の代表がtelaprevir (VX-950)である。既にHCVの遺伝子配列を示したが、非構造領域NS2からNS5にかけてのポリプロテインは、シグナルペプチダーゼ、NS2-3プロテアーゼ、セリンプロテアーゼにより切断され、各酵素との活性が生じて、ウイルス増殖が行われる。プロテアーゼ阻害薬はプロテアーゼ活性部位に結合することにより、プロテアーゼ活性を阻害しウイルス増殖を直接抑制する^{4,5)}。

genotype 1bの高ウイルス群に対するtelaprevirの臨床試験(図3)は、わが国では順行中である。まず、最初にtelaprevir単剤

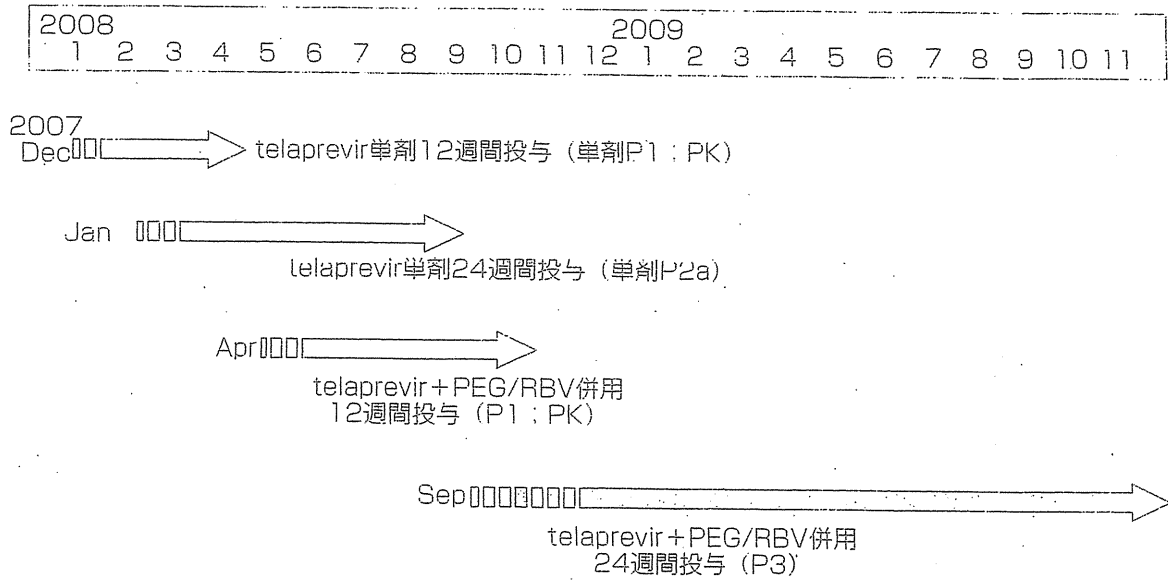


図3 わが国の telaprevir (MP-424) の治験スケジュール

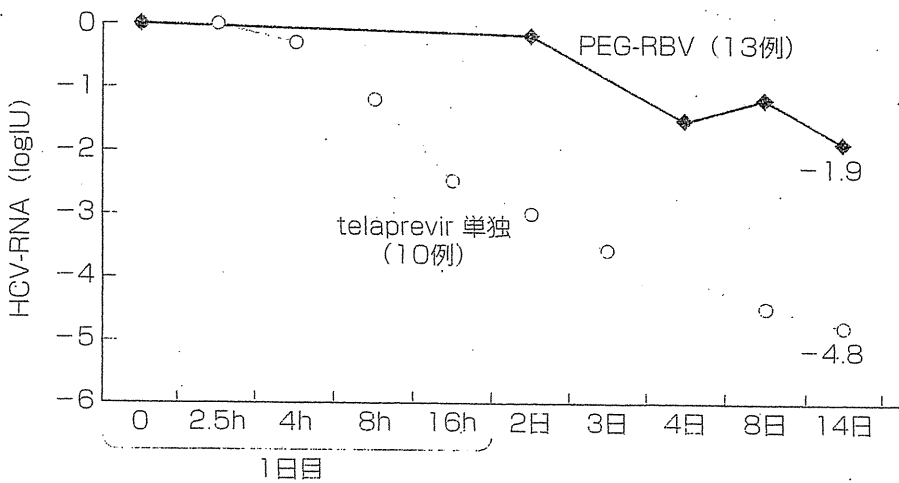


図4 telaprevir (MP-424) 単独投与の治療成績 (10例)

12週投与試験であるが、投与2週後の時点でHCV-RNA量は1万分の1以下に低下しており、初期の強力な抗ウイルス作用が確認された(図4)。さらに、telaprevir単剤投与24週投与試験では、単剤でHCV-RNAが排除された症例もみられた⁶⁾。しかしながら、telaprevir単剤投与では、2週間を超えてから徐々に耐性化がみられるとの問題がある。そこで、次にペグインターフェロン-α2bとリソナビル併用療法にtelaprevirを上乗せした3者併用療法を行った。3者併用療法の場合、70%と高率にウイルス排除(著効)がみられた⁷⁾。現在は、これら併用療法の24週投与での結果が明らかにな

りつつある。

boceprevirもNS3プロテアーゼ阻害薬であり、telaprevir同様強力な抗ウイルス作用を有すると報告されているが、わが国での臨床試験はtelaprevirに比し遅れている。これらプロテアーゼ阻害薬以外に、DNA-ポリメラーゼ阻害薬も有望視されている。DNA-ポリメラーゼ阻害薬は、HCVの非構造蛋白NS5Bにあるウイルス増殖に直接関与する酵素であるRNAポリメラーゼを阻害する薬剤で、強力なウイルス増殖抑制作用を持つ。しかしながら、プロテアーゼ阻害薬に比し臨床試験の進捗は遅れている。

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が行いにくい症例への対応

C

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法は強力な抗ウイルス作用と同時に、うつ傾向のある症例あるいは血小板数の低い症例には治療を回避せざるを得ない場合も多い。2009年秋より保険認可されたIFN β +RBV併用療法は、IFN α 製剤に比しうつの発症・増悪が少なく、投与4ないし8週以降の血小板減少もペグインターフェロン・リバビリン併用療法に比しみられにくい^{8,9)}。したがって、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が行いにくい例にもIFN β +RBV併用は行い得る可能性はある。

近年、C型慢性肝疾患例に対する抗ウイルス薬での治療効果は格段に増加してきた。今後、プロテアーゼ阻害薬の導入によりさらに強い抗ウイルス効果が期待される。しかしながら、インターフェロンを中心とした各種抗ウイルス薬は副作用が強いなどの問題点もある。各個人の病状に合わせて慎重に対処することが必要と考えられる。

- 1) Akuta N 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* 81: 452-458. 2009
- 2) Ikeda M et al: Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 44: 117-125. 2006
- 3) Sezaki H et al: An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirology* 52: 43-48. 2009
- 4) Hezode C et al: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 360: 1839-1850. 2009
- 5) McHutchison JG et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 360: 1827-1838. 2009
- 6) Suzuki F et al: Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir. *J Clin Virol* 47: 76-78. 2010
- 7) Suzuki F et al: Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatol Res* 3: 1056-1063. 2009
- 8) Arase Y et al: Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype and high virus load. *Int Med* 49: 957-963. 2010
- 9) Arase Y et al: Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype and high virus load. *Int Med* 49: 965-970. 2010

消化器疾患最新の治療 2011-2012

2011年2月25日 発行

編集者 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版) 03-3811-7236 (営業) 03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

© Nankodo Co., Ltd., 2011

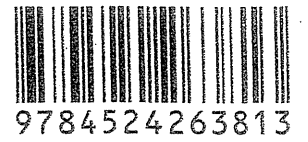
定価は表紙に表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-26381-3

本書の無断複写を禁じます。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構委託出版物

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。



9784524263813



1923047100009

ISBN978-4-524-26381-3
C3047 ¥10000E

消化器疾患 最新の治療

2011
2012



定価 (本体10,000円+税)

これだけは知っておきたい

B型慢性肝炎の 診断と治療

虎の門病院 肝臓センター 編

熊田博光
池田健次
荒瀬康司
鈴木義之
斎藤 聡
鈴木文孝
小林正宏
芥田憲夫
保坂哲也
瀬崎ひとみ
小林万利子

Ⓔ 医薬ジャーナル社

はじめに

B型肝炎ウイルスは、1963年に Blumberg らにより発見され、すでに40数年の年月が経とうとしています。一方でこのB型肝炎ウイルスは、DNAウイルスであることから、ウイルスを駆除するにはC型肝炎に比べ相当困難を極めています。

B型肝炎の治療としては、わが国では1988年のインターフェロン4週間投与に始まり、2002年に24週間投与が使用可能となりましたが、それでもその治療効果は30%台と低いと言わざるを得ません。

一方で、2000年に使用可能となった、第一世代の核酸アナログ製剤であるラミブジンは、投与すると速やかにHBV DNAが陰性化し、治療効果としては極めて副作用が少なく安全な薬剤といえました。しかし、残念ながらこのラミブジンは、1年、2年と経過するにつれ、半数以上の症例でラミブジン耐性株が出現し、肝炎の再燃が起きました。この再燃に対して、わが国は2004年からラミブジンとアデホビルの併用投与により、各々の持つ変異株を相互に抑えることが可能となり、現在では大多数の症例でHBV DNAの陰性化とALTの正常化が得られています。

さらに2006年に、エンテカビルが使用可能となると、初回治療に対するエンテカビルの効果は極めて高く、現在でも投与開始から3年で約2%しか変異株が出現していないことから、核酸アナログがB型肝炎の治療の主流となりました。しかしながら、この核酸アナログ製剤が10年、20年の長きにわたって変異株が出現しないかどうかについては、不明と言わざるを得ません。そのため35歳以下の若い世代では、核酸アナログ長期投与を行わず、インターフェロンによりe抗原の陰性化、ALTを正常化させ、治療終了後もdrug freeの状態、ALTの正常化が持続することが望ましいです。

最近、再びインターフェロン療法の見直しが行われ、genotype別にみたインターフェロンの効果も、genotype AとBではそれぞれ40%近い著効率が得られています。しかしgenotype Cではその効果は限られており、今後インターフェロンと核酸アナログのsequential therapy、あるいは核酸アナログ中止の条件などを検討する必要があります。また、B型肝炎治療の最終目標は、あくまでもHBs抗原消失です。近年HBs抗原の消失率もインターフェロンおよび核酸アナログ使用例でも報告されており、核酸アナログやインターフェロンの使い方も、今後再考する余地があると思われます。

2011年3月

熊田 博光