

蛋白である。

- 通常 EIA 法または RIA 法で測定される。
- HBV 遺伝子のプレコア領域に終止コドン変異が入ったり (プレコア変異株)、コアプロモーター領域に変異が入り (コアプロモーター変異株)、その活性が低下すると HBe 抗原の分泌量が低下し陰性となる。
- HBe 抗原は**プレコア野生株の増殖状態と相関する**。

#### 4. HBe 抗体

- HBe 抗原に対する抗体で、HBV 感染時には早期より血中に存在するが、HBe 抗原が多量に存在すると HBe 抗原と免疫複合体を形成して検出されない。HBe 抗原量が減少すると HBe 抗体が検出されるようになる。
- HBe 抗体が検出されるということは、一般的には HBV、特にプレコア野生株の増殖状態が低下したことを意味する。
- HBe 抗体が陽性でも、約 10~15% に活動性の肝炎を認める。この肝炎は HBe 抗原を分泌しない変異株による。
- B 型急性肝炎の初期から検出される場合は、変異株による急性感染が疑われ、**重症化や劇症化の危険があるため注意が必要である**。

#### 5. HBc 抗体

- HBc 抗原に対する抗体であり、主として IgG-HBc 抗体を意味する。通常 HBc 抗原は血中で検出できない。
- B 型急性肝炎の場合は HBc 抗体陽性となるが、肝炎が終息に向かうと、次第に抗体価は低下する。
- **HBV キャリアでは HBc 抗原刺激が持続するために、HBc 抗体は高力価陽性となる**。CLIA 法で S/CO (サンプル値/カットオフ値) が 10 以上を高力価陽性と判定する。
- したがって、ALT 上昇を認める HBs 抗原陽性患者が B 型急性肝炎なのか、HBV キャリアからの急性発症かは、HBc 抗体の力価で判断する。一般的には、**低力価の場合は急性の感染あるいは既往を、高力価陽性の場合は持続感**

### 染を意味する。

- HBs 抗原陰性でも HBc 抗体のみ陽性の血清や肝組織中には、感染性のある微量の HBV 粒子が存在していることがある。このような症例に化学療法や生物学的製剤などの免疫抑制を行う際には、B 型肝炎を発症する可能性があり (*de novo* 肝炎)、HBV DNA が上昇する症例では核酸アナログ投与などの対策が必要である。また、HBc 抗体陽性者からの輸血や肝移植は避ける。

## 6. IgM-HBc 抗体

- HBc 抗原に対する急性期の抗体である。B 型急性肝炎では、HBs 抗原の出現後まもなく IgM-HBc 抗体が検出され高値となり、約 2 ヶ月間持続する。
- HBV キャリアからの急性増悪時にも陽性となるため、IgM-HBc 抗体は B 型急性肝炎に特異的とはいえない。しかし、HBV キャリアからの急性増悪時には B 型急性肝炎に比し、低力価である。

## 7. HBV DNA

- 血清 HBV DNA 量は血中 HBV 量を直接反映するため、ウイルスの増殖や感染性の指標となる。
- HBV DNA 量は病態と密接に関連しているため、**病態の把握、治療方針の決定、治療効果の判定に必須**で、きわめて重要な臨床検査である。

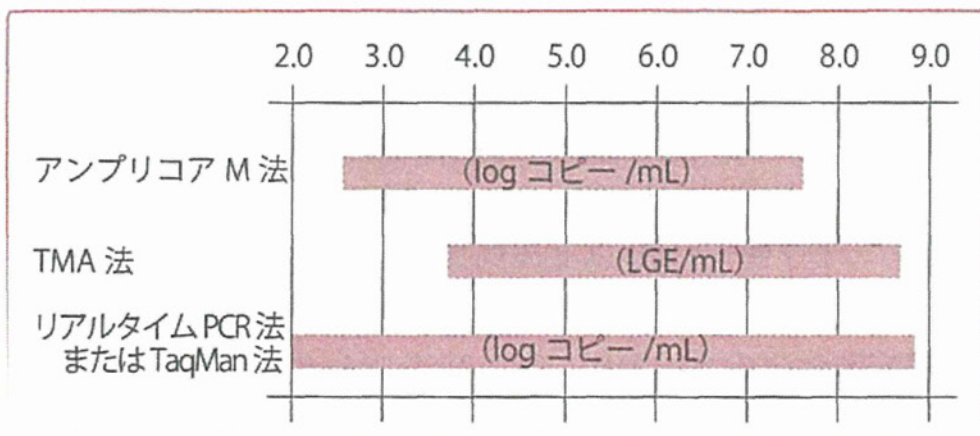


図 1 HBV 各定量検査の感度、定量域の比較

- HBV DNA の測定には核酸増幅 (TMA) 法や PCR 法を用いることが多い (図 1)。測定感度や定量域に注意を要する。

## 8. プレコアおよびコアプロモーター変異

- プレコア遺伝子変異は、HBV プレコア遺伝子の 1,896 番目の塩基に生じる遺伝子変異で、この変異により終止コドンが形成され、HBe 抗原の翻訳が停止し HBe 抗原が分泌されなくなる。
- コアプロモーター変異は、HBV コアプロモーター領域の 1,762 番と 1,764 番に生じる変異である。この変異により HBe 抗原の産生量は低下するが、HBV 増殖力は保たれる。
- プレコア遺伝子変異は enzyme linked mini-sequence assay (ELMA) 法で、コアプロモーター変異は specific probe 法で検出され、キット化され保険適用がある。
- プレコアおよびコアプロモーター変異は HBV ゲノタイプに大きく依存している。プレコア遺伝子変異率はゲノタイプ B において C に比し有意に高い。ゲノタイプ A ではプレコア遺伝子変異はまれである。コアプロモーター変異は反対にゲノタイプ C において B に比し有意に高率である。
- わが国に多いゲノタイプ B と C において、臨床的には**プレコア変異は HBe 抗原の陽性・陰性に関連し、コアプロモーター変異は肝線維化と密接に関連している**と考えられている。
- わが国における**劇症肝炎例では、自然治癒する急性肝炎とはまったく異なりほぼ 100% にプレコアまたはコアプロモーター変異が検出される。**

## 9. lamivudine 耐性遺伝子変異 (YMDD モチーフ変異) など

- lamivudine 耐性遺伝子変異は lamivudine 投与により引き起こされる。HBV ポリメラーゼ遺伝子の逆転写酵素の活性中心である YMDD モチーフに生じる遺伝子変異で、こ

の遺伝子変異により lamivudine 耐性となる。

- YMDD モチーフ変異には YVDD 変異と YIDD 変異があり，前者は B ドメインの rt180L → M 変異を伴い，ブレークスルー肝炎発症率が高い。
- adefovir 耐性変異や entecavir 耐性変異も報告され，耐性変異の測定は臨床的意義があるが，保険適用はない。

## 10. ゲノタイプ検査

- HBV には A～H の少なくとも 8 つのゲノタイプが存在するが，最近さらにサブゲノタイプ (Aa/Ae, Ba/Bj など) が存在することも明らかとなってきた。ゲノタイプの測定は臨床的にきわめて重要で保険適用がある。
- わが国のキャリアにおいてはゲノタイプ C と B (Bj) がほとんどを占める。
- ゲノタイプ C では B (Bj) に比し肝病変の進行が早く，より早期に肝硬変に進展したり肝癌を発症する。
- わが国の都市部の B 型急性肝炎において，近年ゲノタイプ A の割合が増加している。
- ゲノタイプ A による急性肝炎の特徴は，抗原消失までの期間が長くゲノタイプ B や C に比し慢性化しやすいことであり，欧米の報告では慢性化率は約 10% である。

## 11. HBV コア関連抗原 (HBVcrAg)

- HBc 抗原と HBe 抗原両方に関連した抗原。核酸アナログ治療下で肝細胞中の HBV cccDNA 量を反映するマーカーであり，同治療に伴う耐性株の出現予測や治療中止時期の決定に役立つことが期待されている。

# C C 型肝炎ウイルスマーカー

## 1. HCV 抗体

- C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体は，検出する抗体の部位と

種類により第一～第三世代まであり，現在は感度と特異度が改良された第三世代 HCV 抗体検査が用いられている。

- HCV 抗体の陽性は，**HCV 感染状態**または**感染の既往**を意味する。
- cut off index 1 以上が陽性と判断される。高力価陽性 (cut off index 50 以上) の場合は，ほぼ 100% ウイルス血症を認めるが，反対に 4.0 未満の低力価陽性の場合にはウイルス血症を認めないことが多い。したがって，特に中・低抗体価 (cut off index 50 未満) の場合は **HCV RNA 検査**などによる **ウイルス血症の有無の確認**が必要である。
- HCV 感染から HCV 抗体陽性となる期間は約 3 ヶ月である。C 型急性肝炎の HCV 抗体陽性率は発症時は 50～70%，3 ヶ月後は約 90% となる。
- 血液透析患者や免疫不全患者では，HCV 感染状態でも HCV 抗体が陰性のことがある。

## 2. HCV RNA 核酸検査

- HCV の核酸検査は，HCV の感染状態の診断，C 型慢性肝炎における治療前の治療効果予測および治療中の病態把握にきわめて重要となる。必須の検査項目である。
- HCV 定量法には，**ウイルス核酸測定法**と**ウイルス蛋白測定法**があり，前者にはリアルタイム PCR 法 (TaqMan HCV やアキュジーン m-HCV など) があり，後者には高感度コア抗原法がある。
  - a** **核酸定量法 (リアルタイム PCR 法)**
    - 感度が高く感染状態の確定診断に用いる。
    - ダイナミックレンジが広いため治療中の抗ウイルス効果のモニタリングに用いられる。
  - b** **ウイルス蛋白測定法**
    - 高感度コア抗原測定法は，アンプリコア HCV モニター法に比し感度は若干落ちるが，測定範囲は 20～400,000 fmol/L で，アンプリコア HCV モニター法より **広く高ウイルス量域まで定量性に優れる**。
    - 高感度コア抗原測定法は，簡便で短時間で結果を得ること

ができ、かつ安価である。

- 高感度コア抗原測定法は、①急性肝炎の迅速診断（短時間で結果が得られる）、②IFN療法の効果予測（高ウイルス量域まで測定可能）、③抗ウイルス療法中のHCVモニタリング（ダイナミックレンジが広い）、④肝炎ウイルス検診（HCV抗体低～中力価陽性者の二次検査に使用）において有用な検査法である。
- おおむね高感度コア抗原のfmol/L値から1桁小さくした値が1mL中のHCV RNA キロ・国際単位数と考えるとわかりやすい。

### 3. ゲノタイプ測定

- HCVは6つのゲノタイプとさらにそれぞれサブタイプに分かれる。
- わが国にはゲノタイプ1b, 2a, 2bが存在し、1bが70%、2aが20%、2bが10%を占める。IFNの感受性は、ゲノタイプ2a, 2b, 1bの順に高い。
- HCVゲノタイプにより治療成績がまったく異なるため、特に抗ウイルス療法の対象となる患者では、治療方針を決定するためにゲノタイプ測定はきわめて重要であるが、保険適用はない。
- ゲノタイプと病態進展とは、明らかな関連がないが、ゲノタイプ3は肝脂肪化を伴うことが特徴である。

### 4. セロタイプ

- セログループ測定法には保険適用がある。一般的にセログループ1はゲノタイプ1にセログループ2はゲノタイプ2

■表3 HCV セロタイプとゲノタイプとの関係とわが国における頻度

セロタイプ	グループ1		グループ2	
	1a	1b	2a	2b
ゲノタイプ				
わが国における頻度	0%	70%	20%	10%
IFN 治療効果	低い	低い	高い	中等度

に相当する(表3)。

- セログループ1はIFN抵抗性であるが、セログループ2はIFN治療成績がよい。
- 抗ウイルス療法が考慮されるすべての患者において、測定されるべきである。
- 一部同定不能・不一致例があり、また1型、2型以外のゲノタイプが検出できないことと、サブタイプ(ゲノタイプ1aと1bあるいは2aと2b)が区別できない点が問題である。

## 5. NS5A 変異

- HCV 遺伝子の非構造領域である NS5A の後半部に存在する aa2,209~2,248 の 40 アミノ酸の変異数が IFN 療法の治療効果と密接に関連しており、IFN 感受性決定領域 (ISDR) と名づけられている。
- ゲノタイプ 1b においてそのプロトタイプである HCV-J と比べて、ISDR にアミノ酸変異を認めない HCV を野生型 (wild type)、1~3 個認めるものを中間型 (intermediate type)、4 個以上を変異型 (mutant type) と分類される。
- 野生型 HCV は IFN 抵抗性で変異型は IFN 感受性である。

## 6. コア・アミノ酸変異

- ゲノタイプ 1b において HCV 遺伝子の構造領域である コア・アミノ酸の 70 番および 91 番の変異が PEG-IFN + ribavirin 併用療法の治療効果と密接に関連している。
- コア・アミノ酸の 70 番または 91 番が変異型は治療効果が低い。

# D D型肝炎ウイルスマーカー

- D型肝炎ウイルス (HDV) は、単独では存在できず、HBV

キャリアへの重複感染あるいはHBVとの同時感染の様式をとり、HBs抗原を必要とする。

- 診断は血清HDV抗体またはHDV RNAの検出で行われるが、現在のところ一般臨床ではこれらの測定は困難である。

## E

## E型肝炎ウイルスマーカー

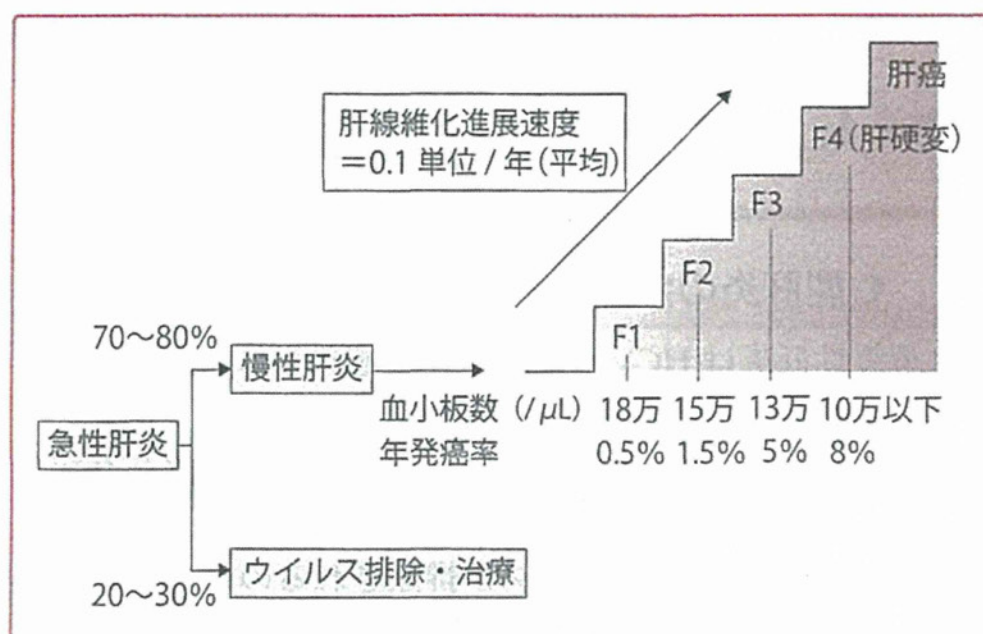
- 診断はE型肝炎ウイルス(HEV)抗体またはHEV RNAの検出で行われる。
- HEV抗体は、ORF2とORF3の組み換え蛋白を用いたEIA法によりIgA-HEV抗体とIgG-HEV抗体の測定が可能である。



## 6 C型慢性肝炎

### 1. C型肝炎の疫学と自然経過

- C型慢性肝炎はHCVの慢性持続的感染により、肝組織に壊死炎症反応が起こる疾患である。
- わが国の推定キャリア数は150～200万人、HCV抗体陽性率は1.4～1.7%であるが60歳以上では抗体陽性率が高い。
- HCVの初感染時にウイルスが排除されるのは約20～30%にすぎず、その他は持続感染化し高率に慢性肝炎を引き起こす。
- C型慢性肝炎の病態は一般に緩徐であるが、自然治癒はまれであり、20～30年で**肝硬変**となり、線維化が進行すると高率に**肝細胞癌**を合併する。ALT上昇を伴う活動性の慢性肝炎は、最終的に60歳代後半～70歳代に肝細胞癌に至ることが多い。
- HCVキャリアから20年後に肝硬変に進展する頻度は、約10～15%で、最終的に肝疾患で死亡するのは20%前後と推定されている。
- 肝硬変に進展すると、肝細胞癌を合併する危険性が高くなる（年発癌率は約5～8%）。
- F0からF4（肝硬変）に至るまでの肝線維化進行速度は、平均0.10～0.133/年と報告されているが（図1）、初回生検時の肝線維化が進展している症例ほど進行速度が速い（F0～1=0.048～0.086/年、F2～4=0.0108～0.162/年）。
- **肝線維化進行速度**は、年齢が進むほど（>50歳）加速する。
- ウイルス量やウイルス型は肝病変の進行にはほとんど影響しないが、**ALT値の高さとその持続期間**は肝病変の進行に強く関与する。
- ALT正常の無症候性キャリアの線維化進展率は0.05/年であり、ALT異常の慢性肝炎の0.13/年より緩徐である。



■図1 C型肝炎の自然経過と肝癌への進展

- F2以上の線維化を有する進行した肝病変では、ALTが低値でも炎症や線維化が進行することがある。
- C型肝炎の肝病変に進展する危険因子を考慮して、診断・治療方針を決定する(表1)。

■表1 肝病変進展に関与する因子

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 持続的 ALT 上昇</li> <li>● 肝壊死炎症所見高度</li> <li>● 高齢あるいは高齢初感染</li> <li>● 男性</li> <li>● 飲酒</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肥満, 糖尿病の合併</li> <li>● 肝脂肪化・脂肪肝炎の合併</li> <li>● HBV キャリア合併</li> <li>● HIV 感染合併</li> <li>● 免疫抑制状態</li> </ul>
--	--

## 2. C型肝炎のスクリーニングと感染状態の診断

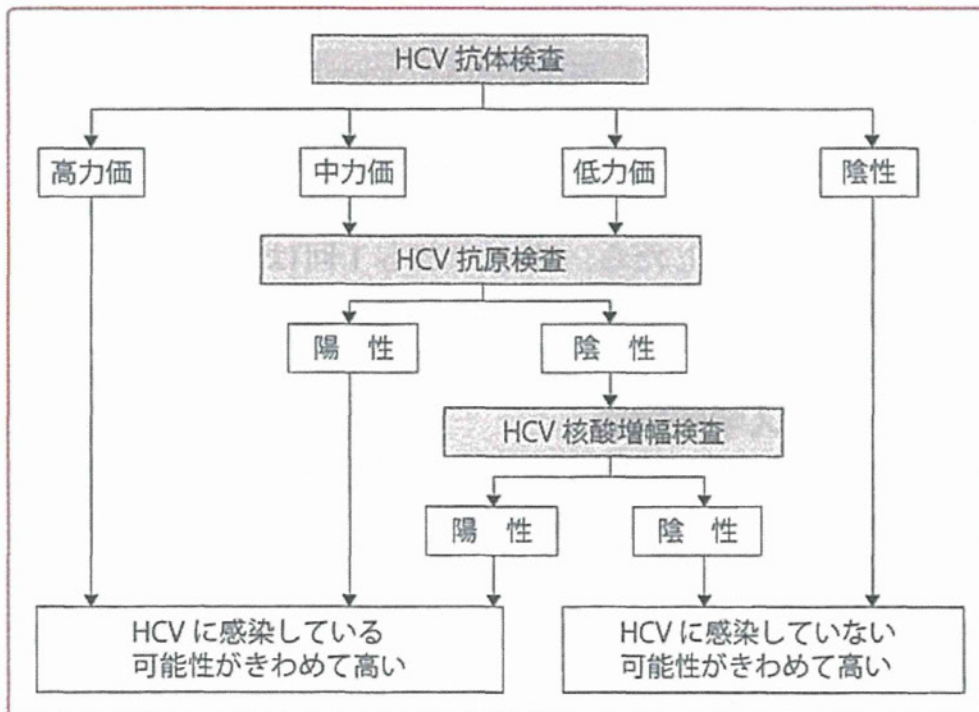
- C型肝炎は自覚症状に乏しいのが特徴で、発症時に症状を有する頻度は13%と低い。そのため、スクリーニングとして血液検査は必須である。
- HCV感染のハイリスク者(表2)には、C型肝炎のスクリーニングを行うべきである。
- 急性肝炎の発症から6ヵ月以上ALT高値が持続する症例や、6ヵ月の間に説明不能なALT上昇を認めた症例は慢性肝炎を疑いC型肝炎の検査を行う。

■表2 HCV感染ハイリスク者

- 1992年以前に輸血や大きな手術を受けたことがある人
- 過去に肝機能異常を指摘されたことがある人
- 1994年以前にフィブリノゲン製剤を投与されたことがある人
- 透析患者
- 頻回の経皮的曝露の危険がある人(針, 刺青, 麻薬常習など)
- HIV感染者
- HCV感染者の家族歴を有する人\*

\*ただし, 母児感染は4~10%, 夫婦間感染は0~0.6%/年とされ低率である。

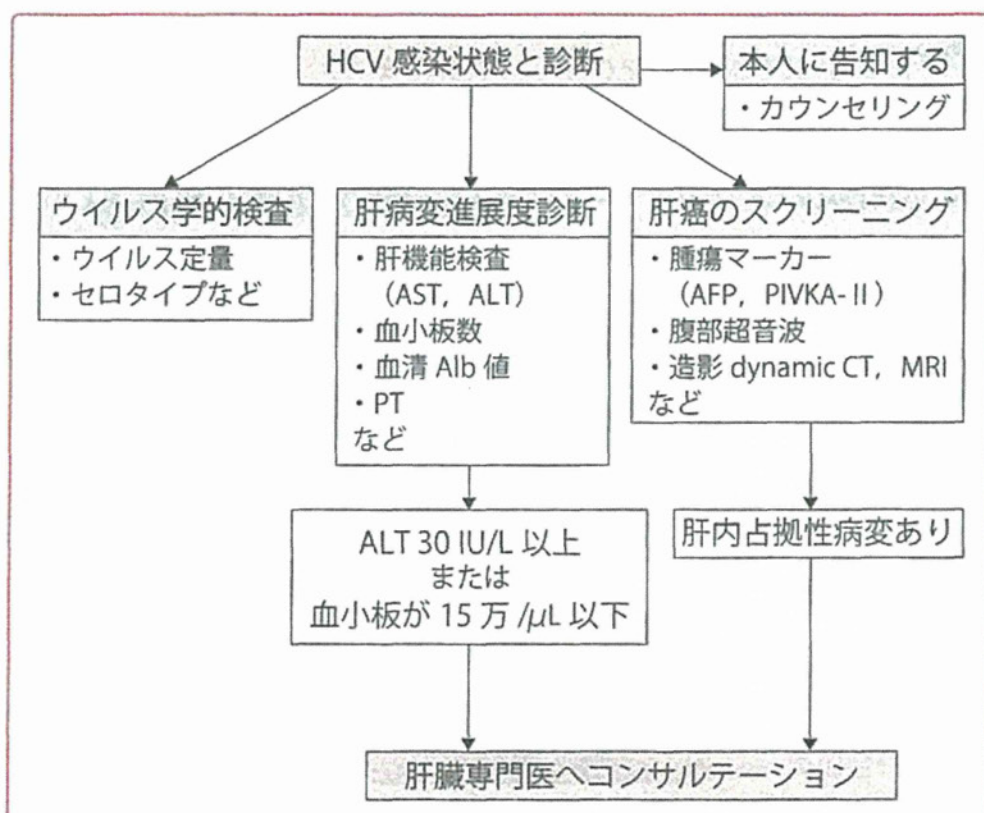
- C型肝炎のスクリーニングには, HCV抗体と血清ALTを用いる。
- HCV抗体陽性ならHCV RNA定性検査などでHCV感染を確認する。HCV抗体陽性でHCV RNA陽性であればHCVの感染状態, 陰性であれば既往感染の可能性が高い。
- 肝炎ウイルス検診でHCV抗体陽性となった場合は, 二次検査としてHCV抗原検査(高感度コア抗原)を測定することとなっている(図2)。



■図2 肝炎ウイルス検診(節目・節目外)の実施要綱

### 3. HCV 感染が証明された症例のさらなる診断

- HCV の感染状態が証明された症例では、HCV RNA 量やゲノタイプ (セロタイプ) などの、①ウイルス学的検査、②肝病変進展度の評価、③肝癌合併の有無などの診断を行い、治療方針を決定する (図 3, 表 3)。



■図 3 HCV 感染状態と診断した場合の診療方針

- C 型肝炎と診断したら、少なくとも 1 回は抗ウイルス療法の適応を検討すべきで、その後も状況に応じて再検討する。

#### a ウイルス学的検査

- 抗ウイルス療法が考慮されるすべての患者で、ウイルス量 (コア抗原または HCV RNA 定量)、セロタイプを測定する。
- HCV RNA 量やゲノタイプ (セロタイプ) や NS5A : IFN 感受性決定領域 (ISDR) の変異数などのウイルス学的検査および宿主 IL28B 遺伝子多型は、抗ウイルス療法の適応

表3 HCV感染状態と診断された患者に対する検査

	初歩的検査	一歩進んだ検査	専門的検査
抗ウイルス療法治療効果寄与因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>高感度コア抗原</li> <li>HCV RNA 定量</li> <li>セロタイプ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ゲノタイプ</li> <li>ISDR 変異数</li> <li>IRRDR 変異数</li> <li>HCV コア変異</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IL28B 遺伝子多型</li> </ul>
肝病変進展度診断	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能検査 (AST, ALT)</li> <li>血小板数</li> <li>血清 Alb 値</li> <li>PT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒアルロン酸</li> <li>IV型コラーゲン</li> <li>P-III-P</li> <li>FibroScan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝生検</li> <li>腹腔鏡</li> </ul>
肝癌のスクリーニング	<ul style="list-style-type: none"> <li>腹部超音波</li> <li>腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II, AFP-L<sub>3</sub> 分画)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dynamic CT</li> <li>EOB-MRI</li> <li>SPIO-MRI</li> <li>造影超音波</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>動注 CT アンギオグラフィー</li> <li>腫瘍生検</li> </ul>

表4 IFN感受性に関するウイルス学的因子

IFN感受性	大(良好)	中	小
ゲノタイプ	2a	2b	1b
HCV RNA 量	低ウイルス (<100 kIU/mL)	中ウイルス (100~500 kIU/mL)	高ウイルス (>500 kIU/mL)
ISDR 変異数	4個以上 (変異型)	1~3個 (中間型)	0個 (野生型)
HCV コア変異	野生型		変異型
IL28B 遺伝子多型 (rs8099917)	TT		TG または GG

決定や治療効果予測, 治療期間を決定するのに有用である (表4).

### b 肝病変進展度の評価

- 血液検査, 生化学検査, 血液凝固学的検査で肝病変の進展度を予測する.
- 血小板数は肝線維化進行度と相関し, F1では約18万, F2では15万, F3では13万, F4(肝硬変)では10万/ $\mu$ L以下であるが, 個人差やばらつきも大きい (図1).
- 肝線維化の進展・肝硬変を示す検査所見は, AST>ALT,

Alb 値低下, PT 延長, 血小板数減少などである.

- ヒアルロン酸やIV型コラーゲンなどの線維化マーカーは肝線維化の補助的診断に用いられる.
- 血液検査や身体所見から末期肝硬変を診断することは容易であるが, 慢性肝炎 (F3) と肝硬変 (F4) を鑑別するのは容易ではない.
- 低周波せん断波と超音波を用いた肝の硬さ (弾性度) 測定 (FibroScan) は, 肝線維化の予測に有用である.
- 肝炎の進展度診断のゴールドスタンダードは現在のところ肝生検組織所見である.
- ①活動性のある慢性肝炎 (>ALT 30 IU/L), ②線維化の進展が予測される症例 (血小板低値など) や IFN 療法を考慮する症例では肝生検を行う.
- HCV 感染患者で ALT 30 IU/L 以上の症例または血小板 15 万 /  $\mu$ L 以下の症例および肝占拠性病変を有する患者は, 速やかに肝臓専門医への紹介やコンサルテーションが必要である (図 3).

### **c** 肝癌のスクリーニング

- C 型肝炎感染状態と診断された場合は, 必ず腫瘍マーカーと肝画像診断による肝癌のスクリーニングを行わなければならない.
- 肝癌のスクリーニングは定期的に行わなければならない.

### **d** 肝外臓器合併症の診断

- HCV 感染を診断したら, 肝外臓器合併症の有無も念頭に置くべきである (表 5).
- HCV 感染における肝外臓器合併症は, HBV 感染におけるそれよりも高頻度である.
- HCV 感染に関連する免疫異常と関連して発症することが多く, 必ずしも肝炎の活動性とは関連しない.
- 血液疾患, 自己免疫疾患, 腎疾患, 皮膚症状および眼疾患などが多く, とくに口腔内扁平苔癬の頻度が高い.
- 最も高頻度であるのは混合型クリオグロブリン血症および晩発性皮膚ポルフィリン症による皮膚病変である.
- AIH の合併がまれにある.

- IFN などの抗ウイルス療法は、腎障害や皮膚病変を改善させる可能性があるが、甲状腺疾患、自己免疫疾患、溶血性貧血などを悪化させることもある。

**表 5 C型慢性肝炎における肝外臓器合併症**

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 混合型クリオグロブリン血症</li> <li>● B細胞性非Hodgkinリンパ腫</li> <li>● 単クローン性γグロブリン血症</li> <li>● 晩発性皮膚ポルフィリン症</li> <li>● 扁平苔癬（口腔，四肢など）</li> <li>● メサングウム増殖性糸球体腎炎</li> <li>● 膜性増殖性糸球体腎炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 膜性腎症</li> <li>● 自己免疫性甲状腺炎</li> <li>● 自己免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>● Sjögren 症候群</li> <li>● ぶどう膜炎，強膜炎</li> <li>● 特発性肺線維症</li> <li>● 心筋炎</li> </ul>
--	---

## A-2.C 型慢性肝炎

### 1. 治療の目的

- C型慢性肝炎治療のゴールは、肝硬変への進展および肝発癌の抑止である。
- ゴール達成のための抗ウイルス療法の第一目標は、HCVの駆除である。
- HCV 駆除不能例における治療の第二目標は、ALTの低下による肝炎進行防止と肝発癌抑制である。難治例や高齢者および合併症保有例などが対象となる。
- C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、IFNが中心である。

### 2. 治療に用いる薬剤

#### a IFNの種類(表6, 7)

- C型慢性肝炎に対するIFN療法には、①telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin併用療法、②PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin併用療法、③天然型IFN- $\beta$ +ribavirin併用療

表6 C型肝炎に対するIFN製剤

種類	型	修飾	投与方法	1回投与量	商品名	
α型	天然型	非修飾型	筋注	300万～900万単位	スミフェロン	
				500万～1,000万単位	オーアイエフ	
	遺伝子組み換え型	2a	ペグ化(分岐鎖40 kDa)	皮下注	90～180 μg	ペガシス
		2b	非修飾型	筋注	300万～1,000万単位	イントロンA
ペグ化(1本鎖12 kDa)	皮下注		0.5～1.5 μg/kg	ペグイントロン		
β型	天然型	非修飾型	静注または点滴静注	100万～600万単位	フェロン	



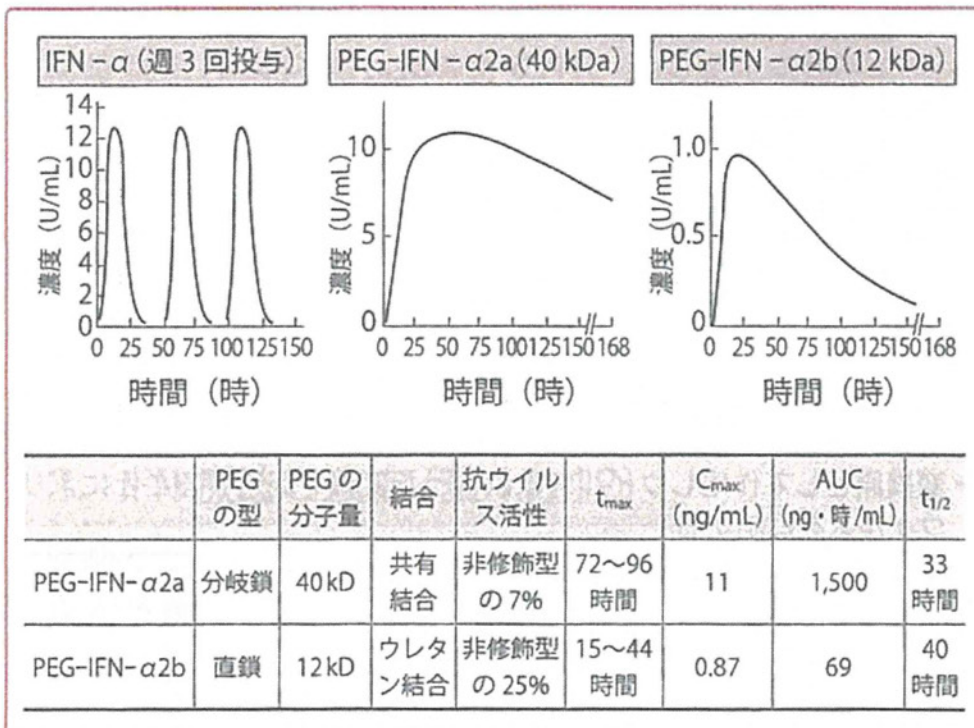
■表7 IFNの副作用と対策

	副作用	主な対策
投与 初期	インフルエンザ様症状： 発熱，関節痛，頭痛，悪寒	NSAIDsが有効である
	血球減少：白血球減少， 血小板減少	血液検査を実施し，減量・中止基準 を遵守する
投与 中期	精神症状：うつ病，せん 妄	軽～中等度の精神症状に対しては， 精神科併診のうえ向精神薬の投与で コントロールできることが多い 重度の精神症状に対しては，ただち に投与を中止し，専門医の診療を仰ぐ
	神経症状：意識消失，知 覚異常	症状があれば検査する
	血球減少：白血球減少， 血小板減少	投与中血液検査をモニターし減量・ 中止基準を遵守する
	腎疾患：浮腫，腎不全	定期的な血液検査を実施する
	循環器系疾患：浮腫，不 整脈	症状があれば検査する
	眼疾患：眼底出血，眼痛， 視野狭窄	投与中は定期的な眼底検査を実施す る
	皮膚症状：皮疹，皮膚炎， 脱毛，注射部位の発赤	外用剤が有効である
	甲状腺疾患：甲状腺機能 低下または亢進	投与中は3ヵ月ごとに甲状腺機能検 査を実施する
	消化器疾患：膵炎，下痢	整腸剤など
	投与 後期	呼吸器疾患：間質性肺炎， 肺線維症
自己免疫疾患：関節リウ マチ，AIH，甲状腺炎など		症状があれば検査する
糖尿病またはその悪化		定期的な検査を実施する
感染症誘発		うがい・手洗いの励行
脳血管障害		高齢者・高血圧，糖尿病合併例では 注意する
横紋筋融解		定期的な検査を実施する
PEG-IFN- $\alpha$ 2a 投与中後期 に突然血小板減少が起こ ることがあるため特に注 意を要する		投与中血液検査をモニターし，減 量・中止基準を遵守する

法，④ PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法，⑤ IFN- $\alpha$  または  $\beta$  単独療法がある。

### b PEG-IFN

- IFN にポリエチレングリコール (PEG) を結合させたものが，PEG-IFN である。
- ペグ化の目的は，薬剤を蛋白分解酵素による分解と宿主の免疫系による認識と排除から守ることであり，体内での薬物動態を有利に変化させる。
- PEG-IFN は週 1 回の投与で血中濃度が維持されるため，自覚症状の副作用が軽減され，忍容性が向上した。
- PEG-IFN には，IFN- $\alpha$ 2a に 40 kDa の分岐鎖 PEG を共有結合させた PEG-IFN- $\alpha$ 2a と IFN- $\alpha$ 2b に 12 kDa の一本鎖 PEG をウレタン結合させた PEG-IFN- $\alpha$ 2b があり，それぞれの  $t_{max}$  は 72~96 時間および 15~44 時間で，単回投与によりそれぞれ約 168 時間および 80 時間にわたり治療域の血中濃度が維持される (図 2)。



■図 2 各 IFN の血中薬物動態

### **C** ribavirin (表 8~10)

- DNA ウイルス・RNA ウイルスともに広い抗ウイルス活性を有する核酸アナログ誘導体である。
- 血中半減時間は非常に長く蓄積性があるため、肝内には長時間高濃度で残存し、赤血球中や筋肉中にも長く残る。
- 排泄は主として腎であり、腎障害例では血中濃度が高くなる可能性があり、特にクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下の症例では禁忌である。
- 胎盤通過性があり、乳汁中へも移行する。妊婦および授乳婦では禁忌である。
- C 型慢性肝炎には ribavirin は単独では効果がないため、IFN と併用して用いる。

**表 8** ribavirin と併用が認められている IFN

ribavirin (商品名)	一般名	IFN (商品名)
レベトールカプセル	IFN- $\alpha$ 2b	イントロン A
	PEG-IFN- $\alpha$ 2b	ペグイントロン
	天然型 IFN- $\beta$	フェロン
コペガス	PEG-IFN- $\alpha$ 2a	ペガシス

**表 9** ribavirin の作用機序

- イノシンーリン酸脱水素酵素阻害により細胞内の GTP プールを減少させウイルスの増殖を抑制する
- 宿主の免疫系を Th1 優位に誘導することによりウイルス排除を促進する
- ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害しウイルスの複製を抑制する
- 変異原として作用しウイルスに誤まった変異を促進することによりウイルスを抑制する

表 10 ribavirin の副作用とその対策

溶血性貧血	投与中は血液検査を行い減量基準を遵守する
催奇形性	妊娠する可能性のある女性患者およびパートナーが妊娠する可能性がある男性患者は投与中および投与終了後6ヵ月は避妊する
皮膚症状：かゆみ、皮疹など	外用剤が有効なことが多い
心不全	Hb 減量基準を遵守
乾性咳・呼吸困難	症状があればX線検査を施行
下痢	整腸剤が有効
嘔気	内服薬が有効
脳出血*	高血圧・糖尿病合併例には投与しない

\* ribavirin 療法中の脳出血の発症確率は0.6/1,000人・年で、40歳以上の一般人口における発生率1.0/1,000人・年と差がない。

#### d telaprevir

- telaprevir は  $\alpha$ -ketoamide 系に属する経口投与可能な新規抗ウイルス薬で、HCV の増殖に必要な HCV 遺伝子の非構造蛋白の NS3-4A プロテアーゼを直接阻害することにより、ウイルス増殖を強力に阻害する。
- ウイルス増殖に必要なウイルス蛋白を標的として直接阻害する新規抗ウイルス薬を direct-acting antiviral agents (DAAs) と総称するが、telaprevir は HCV に対する DAAs の中で最も早く臨床応用された薬剤である（詳細は 219 頁）。

### 3. IFN 療法の適応 (表 11, 12)

- 原則として、HCV 感染者で ALT が異常値を示すすべての成人が適応対象となる。
- 肝硬変進展・肝発癌のリスクと治療効果・副作用を総合して判断する。
- 原則として肝硬変・肝発癌のリスクが高い、より進行した症例に適応がある。しかし、非進行例や高いウイルス学的効果が期待できる症例でも治療が考慮される。