

27. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001;34:590–4.
28. Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1476–83.
29. Koibuchi T, Hitani A, Nakamura T, Nojiri N, Nakajima K, Jyuji T, et al. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J Med Virol*. 2001;64:435–40.
30. Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennell A, Phillips M, Vilar FJ. Managing hepatitis B/HIV co-infected: adding entecavir to truvada (tenofovir disoproxil/emtricitabine) experienced patients. *AIDS*. 2011;25:1051–6.
31. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32:656–64.
32. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124:105–17.
33. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop. *Intervirology*. 2003;46:164–70.
34. Hiraoka A, Michitaka K, Kumagi T, Kurose K, Uehara T, Hirooka M, et al. Efficacy of lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B virus with or without hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2005;13:1159–63.
35. Zucker SD, Qin X, Rouster SD, Yu F, Green RM, Keshavan P, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12671–6.

5 石川県の肝癌撲滅計画

酒井明人

金沢大学附属病院消化器内科・光学医療診療部 准教授

肝癌撲滅には背景にある肝炎ウイルスに対する治療導入が重要である。石川県では肝炎ウイルス検診初年度より協議会を設立し、陽性者をフォローアップしてきた。インターフェロン療法導入率向上を目指してさまざまな施策を講じ、導入率は30%を超えるようになった。2010年度よりかかりつけ医と専門医の連携を強化した「石川県肝炎診療連携」を新たに開始して専門医受診勧奨、抗ウイルス療法導入を図ることにより肝癌撲滅を目指している。

はじめに

2009年度人口動態統計では肝癌による死亡者数は男性で第4位、女性では第6位であり、年間3万人を越えている。肝癌の多くはウイルス性慢性肝疾患を背景に発生しており、肝癌撲滅には肝炎ウイルス感染者を早期に発見し、早期に治療することが重要である。国は2002年度より5年間で肝炎ウイルス検診を行い、肝炎ウイルス感染者の発見に努めたが、検診受診率は決して高くなく、また医療機関を受診しても適切な観察、治療導入すなわち抗ウイルス療法が行われてきたとは言い難い。本稿では肝炎ウイルス検診開始当初より石川県で取り組んできた肝炎ウイルス症例への対策について述べる。

肝炎ウイルス検診の方針

2002年肝炎ウイルス検診会誌当初より、石川県では肝炎協議会を設置し、県健康福祉部・医師会・保健所・検査センター・学術経験者が一体となって協力した検診体制を確立した。地域により専門医療機関の過不足があるため、精密検査は特に指定医療機関とはせず、かかりつけ医でも可とした。このため検診精度の向上と経過観察の重要性を

考え、以下7つの項目を検診事業の柱とした。

1. 検診陽性者への行政の関与することの通知と同意
2. 精密検査の全県での統一
3. 住民、担当医用の診断手引きの作成
4. 精密検査での画像検査の義務付け
5. 全症例を対象とした事例検討会
6. 前年度陽性者に対する事後調査
7. 保健師などを対象とした研修会の開催

このなかで石川県として独自性の高いと考えているものは検診陽性者を行政が継続フォローするために必要な1、6および担当医の肝炎への理解を深めた5である。毎年検診陽性者の医療機関受診・治療状況を把握することと、担当のかかりつけ医が正しく診断、治療導入することへの意識が高まるようこれら事業を継続した。

肝炎ウイルス検診の状況

石川県では5年間の肝炎ウイルス検診受診率は36.6～41.5%と全国平均¹⁾と比べると10%ほど受診率がよかったが半数には満たない。検診陽性者の精密検査受診状況は男性67.6%、女性75.0%、年齢では若年(65歳未満)66.1%、高齢(65歳以上)74.7%であった。性年齢でわけると若年男性53.4%、若年女性71.9%、高齢男性74.0%、高齢女性74.0%と若年男性で精密検査の受診率が低いことが明らかであり、仕事等で忙しく受診機会をつくりにくい状況がうかがえる。図1に性・年齢・医療圏別での精検受診状況を示す。検診自体の受診率は能登地方および南加賀で低い傾向にあった。しかし能登地方はウイルスキャリアと判明すると医療機関をきちんと受診する傾向にある。一方、南加賀ではウイルスキャリアと判明しても医療機関への受診率が悪い。能登地方ではキャリアの発掘が重要であり、南加賀ではキャリアの発掘と受診勧奨の両面が必要なことがう



Akito Sakai

さかい・あきと ●1991年金沢大学医学部卒業、同年金沢大学医学部第一内科入局。1999年米国国立衛生研究所肝炎ウイルス部門留学。2003年金沢大学医学部がん遺伝子治療学講座助手。2004年金沢大学医学部附属病院消化器内科助手。2005年金沢大学医学部附属病院光学医療診療部助教授。2007年金沢大学附属病院光学医療診療部准教授
【専門領域】消化器病学、肝臓学

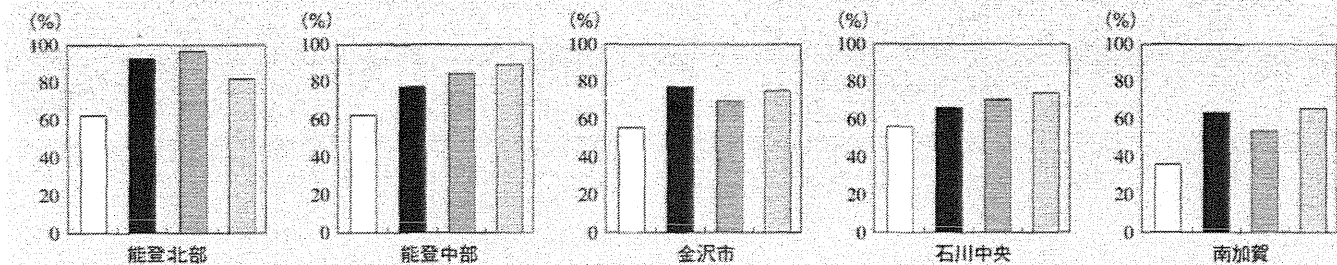


図1 ● 検診陽性者の精密検査受診状況
□：男性・65歳未満 ■：男性・65歳以上 ■：女性・65歳未満 □：女性・65歳以上

表1 ● 石川県精検未受診者のその後の状況

	検診初年度 精検未受診	翌年以降 医療機関受診	IFN療法 / 受診者
能登北部	18 (14.8%)	12 (66.7%)	3 (25.0%)
能登中部	32 (17.5%)	17 (53.1%)	2 (11.8%)
石川中央	71 (31.8%)	45 (63.4%)	7 (15.6%)
南加賀	88 (40.6%)	52 (59.1%)	10 (19.2%)
金沢市	147 (28.1%)	39 (26.5%)	2 (5.1%)
合計	356 (28.1%)	165 (46.3%)	24 (14.5%)

かがえる。また医療機関受診の時間がとりにくい若年男性の受診率が悪いのは地域で共通しており、受診動機を促す啓蒙活動が必要である。

フォローアップ事業の有用性

前述したように石川県では保健師が面談、電話、手紙などの方法で検診陽性者の状況把握に努めている。継続して医療機関で経過観察されているのはC型肝炎では48.7～63.7%であった。一方、各市町で少なくともフォロー期間(2～7年)中に1度は医療機関を受診した症例はB型肝炎ウイルス陽性者で49～100%、C型肝炎ウイルス陽性者で80～100%であった。表1に初年度精密検査未受診者のその後の状況を示す。受診勧奨を行った結果未受診者のうち能登北部66.7%、能登中部53.1%、金沢市26.5%、石川中央63.4%、南加賀59.1%がその後に医療機関を受診し、さらに受診者のうち能登北部25.0%、能登中部11.8%、金沢市5.1%、石川中央15.6%、南加賀19.2%がインターフェロン(IFN)療法を行っていた。継続した状況把握、受診勧奨が適切な医療へと結びつくことが明らかとなった。

IFN治療状況

肝癌撲滅という目標に対してC型肝炎であればIFN療法によりウイルスが排除されることが一番である。年齢、合併症などにより全ての症例でIFN療法を行うのは困難であるが、検診症例のIFN療法の施行率が低いことが問題となっている。厚生労働省研究班の報告では当初3年間では13.8～18.2%であった¹⁾。石川県でも2002年131例中5例(3.8%)、2003年164例中14例(8.5%)とIFN療法施行率は低かった。特に65歳以上の高齢者ではIFN施行率は2.6%と、65歳未満の9.6%に対して有意に低かった²⁾。IFN導入率が高齢者を含めて低い理由を検討するために、石川県全下で内科標榜医療機関にアンケート調査を行った。設問「一度はIFN療法を患者に説明するか(複数回答可)」に肝臓専門医の約8割は条件を問わずIFN療法について説明するが、非専門医師は約5割しか条件を問わずにIFN療法を説明していなかった。また「IFN療法を行わない理由」としては高齢であることをあげる医師が多数を占めたが、「何歳までがIFN療法の適応と考えるか」という設問では専門医は70～75歳までを適応と考えているが、非専門医はおおむね70歳以下と考えており、IFN適応年齢を非専門医は低く考えがちであることも明らかとなった³⁾。このような実態を踏まえ、一例ごとの事例検討会、IFN療法をテーマにした講習会などを繰り返し行い、2004年102例中24例

表2●全国および石川県の検診C型肝炎陽性者のIFN施行率

		初年度 IFN 療法施行率	
		精検受診者中	慢性肝炎中
全国 ¹⁾	2002 年	13.8%	
	2003 年	13.3%	
	2004 年	18.2%	
	2005 年		
	2006 年		
石川県	2002 年	3.0%	3.8%
	2003 年	5.7%	8.5%
	2004 年	14.7%	23.5%
	2005 年	24.5%	35.3%
	2006 年	23.7%	31.0%

(23.5%)、2005 年 68 例中 24 例 (35.3%)、2006 年 71 例中 22 例 (31.0%) と後半 2 年間は IFN 療法施行率が 30% を超えていた (表 2)。

石川県肝炎診療連携

年々 IFN 施行率は上昇してきたが、さらに向上させるには専門医が関わるのが重要である。石川県では精密検査を専門医が行った症例では 144 例中 53 名 (36.8%) がすぐに IFN 導入され、翌年以降にさらに 26 例で IFN 療法が施行、計 79 例 (54.9%) で IFN 療法が導入されていた。一方、かかりつけ医で診られた 41 症例では計 8 例 (19.5%) の IFN 導入にとどまり、IFN 療法施行率をあげるには専門医がその診断、治療方針決定に関わることが重要であった。2007 年にでた厚生労働省の肝炎検査後診療体制のガイドラインでも「状態に変化がなくとも年一回の専門医療機関受診が望ましい」とされており、かかりつけ医から患者を年一回の専門医に受診勧奨する「石川県肝炎診療連携」を立案した。個人情報保護の問題をクリアし、行政の保持する検診データを拠点病院と専門医療機関で構成する肝炎診療連携協議会に移行するために、行政・各市町と協議の上、患者より「石川県肝炎診療連携」への参加、データ移行に関して再同意をとり、専門医療機関を受診、順次データ移管することとなった。非同意、または返答のなかった症例は引き続き行政でフォローアップをすることとした。

2,570 人の肝炎ウイルス検診陽性者に同意書・調査票が送付され 494 人が同意、非同意が 90 人、専門医療機関受診

表3●「肝炎診療連携」で把握された 75 歳以下検診C型肝炎陽性症例の IFN 治療状況

		キャリア (n: 13) + 慢性肝炎 (n: 75) n = 88
IFN 過去にあり		28 (著効 6 例)
現在投与中		7
投与開始		7
IFN 施行数 (率)		42/88 (48%)
合併症不可 (IP, うつなど)		4
IFN 可能症例施行数 (率)		42/84 (50%)
IFN 検討中		8

し調査票が回収されたのは 328 人であった。HBs 抗原陽性 148 人、HCV 抗体陽性 174 人であった。HBs 抗原陽性では無症候性キャリアと診断されたのが 79 例で、そのうち 5 例で ALT3IU/L 以上の異常値であったが、4 例では HBV-DNA 低値の情報が付加されており、診断が妥当であることが確認された。また核酸アナログ使用率も 14% と HBs 抗原陽性で治療を必要とする従来の割合と合致しているデータと考えられた。HCV 抗体陽性者のうち慢性肝炎またはキャリアと診断された症例の治療方針をみると専門医が IFN 療法が望ましいとしたのは全体の 33% であった。一方経過観察が選択された症例では、ALT 値が低い、超高齢者が多く含まれていた。今回の専門医受診を契機に IFN 療法導入が 7 例あり、過去の IFN 歴も踏まえて現在までに IFN 療法が行われたのは 75 歳以下の検診症例で 48% であった (表 3)。

おわりに

肝癌撲滅には背景となるウイルス性肝疾患への適切な経過観察、治療の導入が重要である。県下の肝炎ウイルス検診症例を専門医受診勧奨とデータ管理により早期に適切な治療導入に図りたい。

REFERENCES

- 1) 日野啓輔: 肝炎ウイルス検診の実態と要精検者指導に対する今後の課題点。肝炎ウイルス検診の現状把握と評価及び今後のあり方に関する研究 (主任研究者 吉澤浩司), 厚生労働科学特別研究事業 平成 18 年度総括・分担報告書, p13-22, 2007
- 2) 酒井明人, 他: 肝炎ウイルス検診でみる高齢者 C 型慢性肝炎治療の現状と高齢者 IFN 療法の成績, 消化器科 48: 408, 2008

6) 岡本研ほか：酵素のかたちにあわせた痛風治療薬。Bionics 3:36-41, 2006

7) 岡本研：高尿酸血症治療の最新動向 治療法の進歩 薬物療法 尿酸生成抑制薬。日臨 66:748-753, 2008

21 ウイルス肝炎治療薬

はじめに

ウイルス肝炎のうち、抗ウイルス療法の対象となるのはB型肝炎とC型肝炎である。これは、B型肝炎ウイルス(HBV)やC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染の結果、宿主の不完全な免疫応答により壊死・炎症が持続し肝の線維化進展や肝発癌の原因となるためである。したがって治療の対象は慢性肝炎で、宿主の免疫応答を調節するインターフェロン(IFN)とウイルス蛋白を直接標的とする directly antiviral agent(DAA)または specifically targeting antiviral therapy for HCV(STAT-C)と呼ばれる薬剤が用いられる。

インターフェロン

インターフェロン(interferon: IFN)は、ウイルスの生体内への侵入に伴い産生されるサイトカインの一種で、細胞内ウイルス増殖抑制作用や免疫増強効果をはじめとする多彩な生物学的作用を有している。ヒトのIFNは、遺伝子構造や受容体によりI型(α , β , κ , ω , ϵ)、II型(γ)とIII型(λ)に分類される。このうち、I型IFNはウイルス成分が自然免疫系により認識されることにより白血球などから産生され、多くの細胞表面に発現しているIFN受容体に結合し作用を発現する。

すなわち、IFN受容体にIFNが結合すると細胞内のチロシンキナーゼが活性化され、STAT(signal transducers and activation of transcription)蛋白のリン酸化が起ることで活性化型の複合体を形成する。これが核内の interferon stimulated response elements(ISRE)に結合し、種々の遺伝子群 ISG(interferon stimulated gene)の発現を促進し、抗ウイルス蛋白の産生を誘導する。代表的なものは、2',5'-oligoadenylate synthase(OAS), RNA dependent protein kinase(PKR)であり、いずれもウイルス由来の高分子二重鎖RNA(dsRNA)の存在下で活性化され、前者はウイルス mRNA を分解し、後者はウイルス蛋白合成開始因子である真核細胞開始因子2(eukaryotic initiation factor 2: eIF2)をリン酸化させることで抗ウイルス効果を発揮する(図21-1)¹⁾。

一方、IFN製剤には、天然型の α 製剤、 β 製剤に加え遺伝子組換え型の α con-1, α 2a, α 2b製剤があり、 α 2aと α 2b製剤には、ポリエチレングリコール(PEG)を結合させ、血中半減期を延長させ、週1回の投与による治療を可能とした、ペグインターフェロンアルファ-2aおよびペグインターフェロンアルファ-2b製剤がある。

B型肝炎に対するIFN療法

B型肝炎はHBVの感染により発症するが、感染時期により病態が異なる。すなわち、成人期の感染では、急性肝炎あるいはごくまれには劇症肝炎を発症するものの、多く

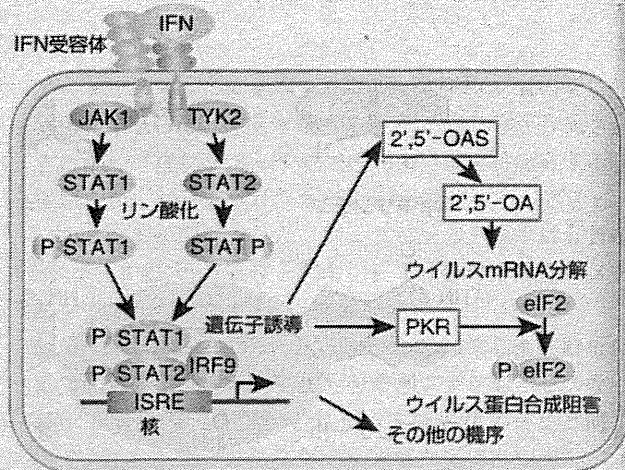


図21-1 インターフェロンの作用機序

IFN: インターフェロン, JAK: Janus kinase, TYK: tyrosine kinase, STAT: signal transducers and activation of transcription, ISRE: interferon stimulated response elements, IRF: interferon regulatory factor, OAS: oligoadenylate synthase, OA: oligoadenylic acid, PKR: RNA dependent protein kinase, eIF: eukaryotic initiation factor

は一過性感染として終焉する。一方、幼小児期の感染では、持続感染し、無症候性キャリアとなるか慢性肝炎を発症する。これは、宿主の免疫反応が不完全なためにウイルスを完全に排除できないからと考えられている(免疫寛容)。またHBVはいったん感染すると、肝細胞の核内に、きわめて安定な環状の不完全二重鎖DNA(covalently closed circular DNA: cccDNA)を形成し、年余にわたり残存しウイルス複製の起点となる。したがって、持続感染の場合、ウイルスを完全に排除することは困難で、ウイルス増殖の抑制と、これに伴う肝炎の沈静化が治療の目的となる²⁾。

現在、治療には抗ウイルス薬が第一選択となる場合が多いが、通常、数年にわたる長期の使用が原則であることや、妊娠・出産に及ぼす影響があることから、35歳未満の若年者やウイルス量の比較的少ない症例ではIFNが適応となる。IFNの抗ウイルス作用は弱い、免疫賦活作用があることから、治療終了後に、長期にわたるウイルス抑制作用が期待できる場合があるからである。実際には通常24週間投与を基本とし、有効症例(HBV-DNA低下、ALT<アラニンアミノトランスフェラーゼ)正常化)は48週間投与が望ましいが、これによりHBe抗原の陰性化やHBs抗原の消失が得られる場合がある。また、核酸アナログの使用の後、IFNを連続して用いる sequential 療法(エンテカビル+IFN連続療法)も厚生労働省の治療ガイドラインに記載されている。

C型肝炎に対するIFN療法

HCVは感染時期によらず多くは持続感染する。しかしHBVと異なり、宿主ゲノムに組み込まれることがないため、IFN治療によりウイルスを完全に排除することが可能である。しかし、IFNに対する感受性は、HCVの遺伝子型(genotype)やウイルス量、あるいはウイルス変異の有無により異なり、これらに応じて治療法を選択することが必要である。すなわち、初回治療の場合は genotype 1型または高ウイルス量症例では、IFNに加え後述するリバビリン(RBV)の併用療法が第一選択となり、治療期間も1型

では48週間、これ以外では24週間が標準である。また、C型肝炎の場合IFN製剤はペグインターフェロン(PEG-IFN)製剤を用いることが標準的である。

また、テラプレビル(TVR)承認後は1型・高ウイルス量症例では、ペグインターフェロン、RBV、TVRの3剤併用療法(24週間)が標準となる。

B型肝炎治療薬(核酸アナログ)

HBVは不完全二重鎖のRNAウイルスであり、ウイルス増殖の過程にprogenome RNAを介したRNAからDNAへの逆転写の過程を有している。現在使用可能な、ラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)のいずれもが、逆転写を特異的に阻害する核酸誘導体(アナログ)である。いずれも細胞内でリン酸化され、活性化体であるラミブジン三リン酸、アデホビル二リン酸、エンテカビル三リン酸となり、それぞれ、デオキシシチジン三リン酸(dCTP)、デオキシアデノシン三リン酸(dATP)、デオキシグアノシン三リン酸(dGTP)の取り込みを競合的に阻害し酵素活性を選択的に阻害するとともに、基質としてDNAに取り込まれることでDNA鎖の伸長をも阻害する。

HBVに最初に用いられたLAMはHBVと同様逆転写過程を有するHIVの治療薬として開発され、HBVに対する有効性も明らかになったことから、わが国では2006年までHBVに対する唯一の抗ウイルス薬として使用された。強い抗ウイルス活性を有し、副作用も少なかったが、長期にわたる使用による高率な耐性ウイルス出現が明らかになり、1年で約20%、3年で約60%の耐性ウイルスが出現し、breakthrough hepatitisを引き起こす可能性があることが明らかになった。このため、現在は第一選択薬として使用されることはなくなったが、すでに耐性ウイルスが出現し、viral breakthrough(VBT)のある症例ではADVを併用することが推奨されている。

また、現在はLAVよりも高い抗ウイルス効果を有し、核酸アナログ製剤未使用(naïve)例では耐性ウイルス変異を生じることがきわめて少ないETVが第一選択となっている。しかもLAMの耐性ウイルスはETVに対する耐性も生じやすいため、LAM投与例では、LAMに対する耐性が出現する前にETVに切り替えることがガイドラインに示されている。すなわちHBV-DNAが検出感度に抑制されている場合やVBTがみられていない症例では、LAMに対する耐性を獲得していない可能性が高くETVへの切り替えが推奨される³⁾。

また、ETVはHIVに対しては抗ウイルス効果が低く、HIV耐性ウイルスを出現させるリスクが高いことから、HIV合併症例には用いられない。一方、最近、免疫抑制・化学療法に伴い、肝細胞内に存在するcccDNAが増殖の起点となりHBVが再活性化することが報告され、このような場合には肝臓専門医にコンサルトし、核酸アナログ製剤の投与を考慮することが求められている。

C型肝炎治療薬

リバビリン

リバビリン(RBV)の作用機序は不明な点も多いが、細胞内でリン酸化され、リバビリン三リン酸(RTP)に変化し、

プリン生合成のイノシンーリン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害することで、細胞内のグアノシン三リン酸(GTP)を減少させウイルスRNAの複製を抑制することが知られている。また、HCV-RNAのRNA依存性RNAポリメラーゼ(RNA dependent RNA polymerase)との結合を阻害し、さらにHCVゲノムに取り込まれることで抗HCV効果を発揮する。

わが国では、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2b、IFN- α -2b、IFN- β と併用することが認められており、IFN効果を増強する。特に難治の1型または高ウイルス量症例ではペグインターフェロン+RBV療法が標準療法である。

テラプレビル

HCVは一本鎖RNAウイルスで、長いopen reading frameからポリ蛋白前駆体を合成する。このポリ蛋白前駆体はウイルスと宿主の酵素により少なくとも10個の蛋白へ切断される。このうち非構造蛋白であるNS3はセリンプロテアーゼ(serin protease)活性を有し、HCV増殖に重要な役割を担っている。

テラプレビル(TVR)はこのNS3-4セリンプロテアーゼに対する阻害薬で、プロテアーゼ活性部位に結合し酵素活性を阻害することでHCV増殖を抑制する。実験的にも臨床的にも高い抗ウイルス活性を示すが早期に薬剤耐性変異が生じることが報告され、単独で使用されることはなく、ペグインターフェロン、RBVと両者との3剤併用が行われる。

その他の新規治療薬

TVRと同様なプロテアーゼ阻害薬として、boceprevir、BMS650032、TMC435、MK7009などの開発が行われている。これらは第2世代のプロテアーゼ阻害薬とされ、テラプレビルにまさる臨床効果と、テラプレビルにみられる貧血・皮疹などの副作用が軽減されることが期待されている。また、これ以外にHCVのNS5B RNA dependent RNA polymeraseを標的としたDAAや、細胞内でHCV-RNA複製複合体の一つとしてRNAと結合しHCV増殖を調節するNS5A阻害薬の開発が進んでいる(図21-2)。

B型肝炎の治療の実際

B型肝炎に対する治療は、HBVを完全に排除することが困難であるため、HBV量を抑制し肝炎を沈静化することにより肝線維化進展・肝発癌抑止をはかることが目標となる。具体的には、HBe抗原陽性者ではHBV-DNAを5 log copies/mL未満、HBe抗原陰性者では4 log copies/mL未満、肝硬変患者では3 log copies/mL未満に持続的に抑制することが推奨されている。

HBVキャリアは多くの場合自然経過でHBe抗原のセロコンバージョン(seroconversion: SC)が起こり肝炎も沈静化するが、35歳以上でも自然経過で、SCが起こりがたく肝病態が進行する可能性の高い症例が治療適応になる。すなわちALTが31 IU/L以上で、HBe抗原陽性者ではHBV-DNAを5 log copies/mL以上、HBe抗原陰性者では4 log copies/mL以上が治療対象である。しかし、この年齢以下でも、肝病変進展例や自然経過でSCが見込めな

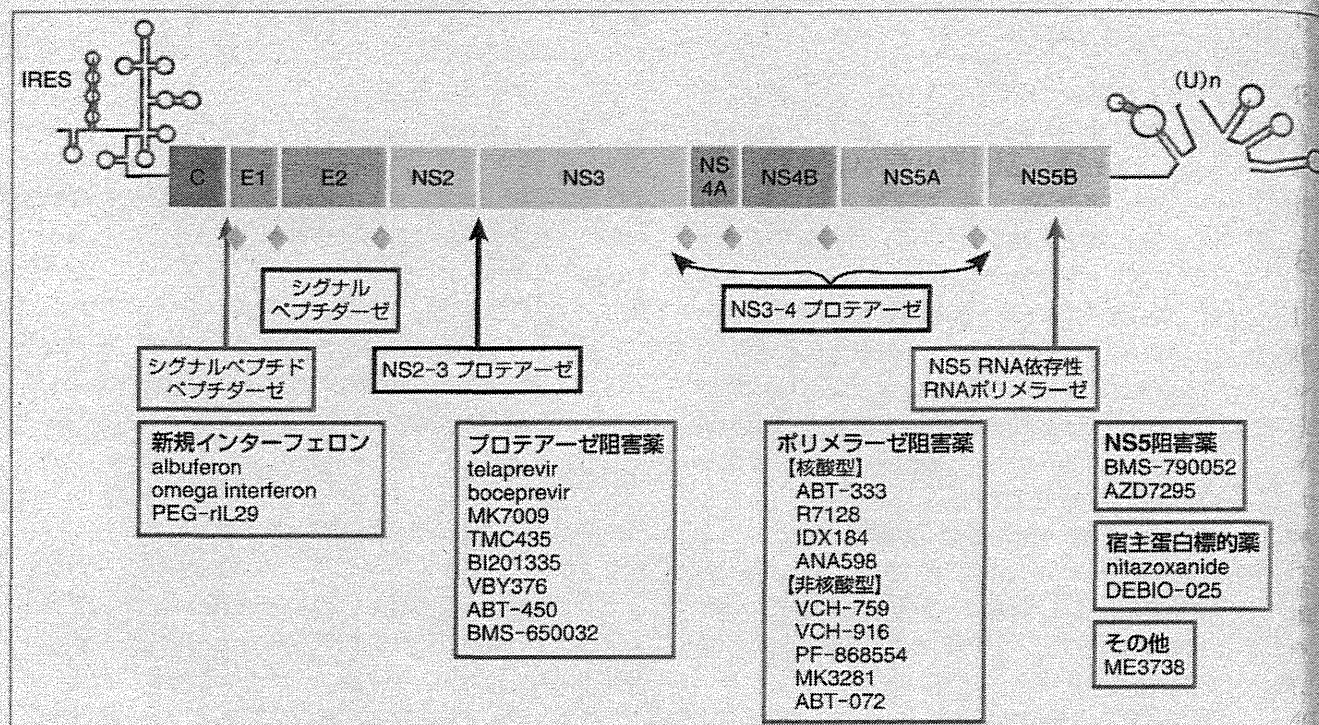


図 21-2 C型肝炎ウイルスの遺伝子構造と開発中の薬剤

表 21-1 B型肝炎の治療ガイドライン

HBV-DNA 量		≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
HBe 抗原			
35 歳未満	HBe 抗原陽性	①IFN 長期投与 (24~48 週) ②エンテカビル	①IFN 長期投与 (24~48 週) ②エンテカビル
	HBe 抗原陰性	①sequential 療法* (エンテカビル+IFN 連続療法) ②エンテカビル	①経過観察またはエンテカビル ②IFN 長期投与 (24~48 週)
		血小板 15 万未満または F2 以上の進行例には最初からエンテカビル	
35 歳以上	HBe 抗原陽性	①エンテカビル ②sequential 療法* (エンテカビル+IFN 連続療法)	①エンテカビル ②IFN 長期投与 (24~48 週)
	HBe 抗原陰性	エンテカビル	①エンテカビル ②IFN 長期投与 (24~48 週)

治療対象はアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT) ≥ 31 IU/L で、

- HBe 抗原陽性者：HBV-DNA 5 log copies/mL 以上
- HBe 抗原陰性者：HBV-DNA 4 log copies/mL 以上
- 肝硬変患者：HBV-DNA 3 log copies/mL 以上

*：エンテカビルを使用し、HBe 抗原が陰性化し HBV-DNA が陰性化した症例は sequential 療法に切り替え、drug free をめざす

IFN：インターフェロン

表 21-2 2011 年の C 型肝炎に対する初回治療ガイドライン(プロテアーゼ阻害薬使用可能後のガイドライン)

	genotype 1	genotype 2
高ウイルス量 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	ペグインターフェロンアルファ-2b：ペグイントロン® +リバビリン(レベトール®)+テラプレビル(24 週間)	ペグインターフェロンアルファ-2b：ペグイントロン® +リバビリン(レベトール®)(24 週間) IFN- β ：フェロン® +リバビリン(レベトール®)(24 週間)
低ウイルス量 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	IFN(24 週間) ペグインターフェロンアルファ-2a：ペガシス®(24~48 週間)	IFN(8~24 週間) ペグインターフェロンアルファ-2a：ペガシス® (24~48 週間)

• Hb(ヘモグロビン)値を考慮して、プロテアーゼ阻害薬を含む 3 者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+リバビリン併用療法を選択する

• genotype 1, 2 とともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例に対しては IFN- β +リバビリン併用療法を選択する

い症例は治療適応になる。この場合若年者では IFN が、35 歳以上では核酸アナログが第一選択となるが、genotype

A, B は 35 歳以上でも IFN 感受性が高いため、可能な限り IFN 治療を第一選択にすることが望ましい(表 21-1)。

C型肝炎の治療の実際

HCVはウイルス排除が可能であるため、特に禁忌がないかぎり抗ウイルス療法の適応となる。しかし、genotypeやウイルス量によりIFN効果が異なるため、ガイドラインに従い治療法を決定する(表21-2)³⁾。

特に、1型では治療効果が著しく劣り、治療効果予測因子についてはさまざまな検討がなされている。このうち重要なものは、宿主因子では、性・年齢、肝線維化と、IFN- γ 近傍のIL-28B SNP⁴⁾であり、ウイルス因子ではIFN感受性領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)⁵⁾やIFN/RBV耐性決定領域(interferon/ribavirin resistance-determining region: IRRDR)のアミノ酸変異数やコア領域のアミノ酸置換である。

すなわち、女性、高齢者、肝線維化進展例では治療効果が劣り、IL-28B SNPのうちrs8099917では、minor alleleであるT/GないしはG/GであるとIFN感受性が低いことが報告されている。また、ISDRの2個以上ないしはIRRDRの4個以上の変異があるHCVではペグインターフェロン+RBV療法の治療効果が高く、コア70番アミノ酸がアルギニン(R)からグルタミン(Q)ないしはヒスチジン(H)への置換があるHCVはIFN抵抗性であることが示されている。これらは独立因子であり、宿主因子とウイルス因子の両者を検討することで、ペグインターフェロン+RBV療法の治療効果を詳細に予測することが可能である。

【坂本 稔・榎本 信幸】

参考文献

- 1) O'Brien TR: Interferon- α , interferon- λ and hepatitis C. Nat Genet 41: 1049, 2010
- 2) Ghany M et al: Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. Gastroenterology 132: 1574-1585, 2007
- 3) 熊田博光: 平成22年度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(肝炎分野) 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22年度総括・分担研究報告書, 2011
- 4) Tanaka Y et al: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 41: 1105-1109, 2009
- 5) Enomoto N et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. N Engl J Med 334: 77-81, 1996

22 消化性潰瘍治療薬

消化性潰瘍の病態、病因

消化性潰瘍は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の総称であり、胃および十二指腸の粘膜下層より深く粘膜欠損を生じた病態である。病因は、胃酸やペプシンの消化作用による粘膜攻撃因子とその作用から粘膜を防御する粘膜防御因子のバランスの破綻である(図22-1)。

代表的な攻撃因子として胃酸やペプシン、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*: *H. pylori*)、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)、ストレスなどがある。最近では、*H. pylori*感染による防御機構の低下とNSAIDsが消化性潰瘍の2大要

因であり、胃酸は、共通の増悪因子として考えられている。日本人は*H. pylori*陽性率が高く、酸分泌は欧米人に比べて少ないといわれる。

防御因子には粘液・重炭酸、プロスタグランジン(prostaglandin: PG)など、攻撃因子から胃粘膜を保護する作用を有するものと、増殖因子や粘膜血流など損傷した胃粘膜の修復・治癒促進、進展抑制作用を有するものがある。

分類

攻撃因子抑制薬、防御因子増強薬、*H. pylori*除菌療法薬に大別され、さらに作用機序の相違で細分類される(図22-1)。わが国で承認されている薬剤に関して概説する。

攻撃因子抑制薬

酸分泌抑制薬と制酸薬・酸中和薬に分類される。

酸分泌抑制薬

プロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor: PPI)、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬(histamine H₂ receptor antagonist: H₂RA)、選択的ムスカリン受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、抗コリン薬(非選択的ムスカリン受容体拮抗薬)がある。

●PPI 胃壁細胞のH⁺分泌の最終段階であるプロトンポンプ(H⁺-K⁺-ATPase)を特異的、濃度依存的に阻害し、酸分泌を強力に、また日中を含め持続的に抑制する。最終段階を阻害するため、壁細胞へのすべての酸分泌刺激(ヒスタミン、ガストリン、アセチルコリン)による酸分泌を強力に抑制できる。オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウムの3成分がある。酸性で不安定な化合物であり、胃酸で失活するため、前二者は腸溶錠、後者は腸溶性顆粒充填カプセルとなっている。いずれも肝臓で代謝され、肝障害のある患者では慎重に投与する必要があるが、腎機能障害のある患者では、投与量調節の必要がない。薬物代謝に関して、オメプラゾールは、主として薬物代謝酵素(シトクロムP450)のCYP2C19、ランソプラゾールは、主としてCYP2C19、CYP3A4により代謝されるが、ラベプラゾールナトリウムは非酵素的に代謝され、CYP2C19、CYP3A4Cの寄与は他の2成分よりも少ない。したがって、CYP遺伝子多型による個人差がある。

分泌細管の強酸環境下で活性化されるため、古い壁細胞では効果が弱く、最大効果の発現にはH₂RAより時間がかかり、作用発現時間は6時間と遅い。プロトンポンプとの結合が非可逆的であるため、長時間(24時間以上)作用が持続する。

3成分ともに90%以上の高い内視鏡判定潰瘍治癒率が得られており、臨床成績に有意差は認められない。一般に、胃潰瘍よりも十二指腸潰瘍の内視鏡判定治癒率が高い。胃潰瘍には8週間、十二指腸潰瘍には6週間の投与制限がある。内視鏡判定治癒率は、4週ではPPIがH₂RAよりすぐれ、8週では同等とされる。

薬物相互作用に関して、PPIにより酸分泌が抑制され、胃内pHが中性化することによるもの、代謝酵素に起因するものがある。後者では、ラベプラゾールナトリウムを除き、同じCYP2C19で代謝される併用薬剤の代謝・排泄遅延、作用増強をもたらす可能性がある。特に抗凝

Original article

Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis

Masayuki Kurosaki¹, Naoki Hiramatsu², Minoru Sakamoto³, Yoshiyuki Suzuki⁴, Manabu Iwasaki⁵, Akihiro Tamori⁶, Kentaro Matsuura⁷, Sei Kakinuma⁸, Fuminaka Sugauchi⁹, Naoya Sakamoto⁸, Mina Nakagawa⁸, Hiroshi Yatsuhashi¹⁰, Namiki Izumi^{1*}

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan

²Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

³First Department of Internal Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

⁴Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

⁵Department of Computer and Information Science, Seikei University, Tokyo, Japan

⁶Department of Hepatology, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan

⁷Department of Gastroenterology and Metabolism, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

⁸Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

⁹Department of Gastroenterology, Nagoya Kosei-in Medical Welfare Center, Nagoya, Japan

¹⁰Clinical Research Center, National Nagasaki Medical Center, Nagasaki, Japan

*Corresponding author e-mail: nizumi@musashino.jrc.or.jp

Background: This study aimed to define factors associated with relapse among responders to pegylated interferon (PEG-IFN) plus ribavirin (RBV) therapy in chronic hepatitis C.

Methods: A cohort of genotype 1b chronic hepatitis C patients treated with PEG-IFN plus RBV and who had an undetectable HCV RNA by week 12 ($n=951$) were randomly assigned to model derivation ($n=636$) or internal validation ($n=315$) groups. An independent cohort ($n=598$) were used for an external validation. A decision tree model for relapse was explored using data mining analysis.

Results: The data mining analysis defined five subgroups of patients with variable rates of relapse ranging from 13% to 52%. The reproducibility of the model was confirmed by internal and external validations ($r^2=0.79$

and 0.83, respectively). Patients with undetectable HCV RNA at week 4 had the lowest risk of relapse (13%), followed by patients <60 years with undetectable HCV RNA at week 5–12 who received ≥ 3.0 g/kg of body weight of RBV (16%). Older patients with a total RBV dose <3.0 g/kg had the highest risk of relapse (52%). Higher RBV dose beyond 3.0 g/kg was associated with further decrease of relapse rate among patients <60 years (up to 11%) but not among older patients whose relapse rate remained stable around 30%.

Conclusions: Data mining analysis revealed that time to HCV RNA negativity, age and total RBV dose was associated with relapse. To prevent relapse, ≥ 3.0 g/kg of RBV should be administered. Higher dose of RBV may be beneficial in patients <60 years.

Introduction

The currently recommended therapy for chronic hepatitis C is a combination of pegylated interferon (PEG-IFN) plus ribavirin (RBV) [1]. This therapy is effective in 50% of patients with HCV genotype 1b [2,3]. The most reliable predictor of sustained virological response (SVR) is the response during early weeks of therapy. A satisfactory response to therapy in

the early weeks is associated with a high rate of SVR [4–8]. A basic concept of response-guided therapy is to modify the duration of therapy according to the time to HCV RNA negativity. Extended therapy may be given to patients with delayed virological response [9–13]. Modification of duration of therapy or drug dose may also be necessary in patients with early virological

response (EVR), because approximately 20% of these patients experience relapse after the completion of 48 weeks of therapy. Recent reports have revealed that single nucleotide polymorphisms located near the *IL28B* gene are strongly associated with SVR or a null response to PEG-IFN plus RBV therapy [14–16]. However, single nucleotide polymorphisms located near the *IL28B* gene are not associated with relapse after EVR [17]. Identification of risk factors for relapse among patients with virological response may lead to more individualized therapy and improved SVR rate.

Decision tree analysis, a core component of data mining analysis, is a method that explores data to develop predictive models [18]. This method has been originally used in business and recently in medical fields [19–25]. Decision tree analysis was successfully used to build a predictive model of EVR [26] and SVR to PEG-IFN plus RBV combination therapy in chronic hepatitis C [17,27,28]. The results of the analysis are presented as a tree structure, which is easy to understand and use in clinical practice. Patients can be allocated into

subgroups by simply following the flowchart form of the decision tree [29].

In the present study, we used decision tree analysis to identify predictors of relapse among patients who achieved EVR to PEG-IFN plus RBV therapy, and to define a more individualized therapeutic strategy beyond response-guided therapy.

Methods

Patients

This is a multicentre retrospective cohort study involving Musashino Red Cross Hospital, Toranomon Hospital, Tokyo Medical and Dental University, Osaka University, Nagoya City University, Yamanashi University, Osaka City University, and their related hospitals. The inclusion criteria were chronic hepatitis C patients treated with PEG-IFN- α 2b plus RBV, genotype 1b, pretreatment HCV RNA titre >100 KIU/ml as confirmed by quantitative PCR; Cobas Amplicor HCV Monitor version 2.0; Roche Diagnostic Systems, Pleasanton, CA, USA), an undetectable HCV RNA level within week 12 after the start of therapy, no coinfection with HBV or HIV, and no other causes of liver disease. Patients were treated with PEG-IFN- α 2b (1.5 μ g/kg) subcutaneously every week plus a daily weight-adjusted RBV dose (600 mg for patients weighing <60 kg, 800 mg for patients weighing 60–80 kg and 1,000 mg for patients weighing >80 kg). Dose reduction or discontinuation of PEG-IFN and RBV was considered based on the recommendations of the package inserts and the discretion of physicians at each university and hospital. The standard duration of therapy was set at 48 weeks, but extension of duration was allowed and implemented at the discretion of each physician. The duration of therapy was extended beyond 48 weeks in 118 patients (mean duration was 56.3 weeks, ranging from 49 to 72 weeks). Although the exact reason for the prolonged treatment in each case was not available, one reason may be that each physician tried to achieve high adherence of RBV by extending the duration of therapy. Another reason may be the late time point of HCV RNA negativity even within early virological response. Among 118 patients, time to HCV RNA negativity was between 9 to 12 weeks in 56% of patients.

A total of 951 patients fulfilled the study criteria. The baseline characteristics and representative laboratory test results are listed in Table 1. For analysis, patients were randomly assigned to either the model derivation (636 patients) or internal validation (315 patients) groups. There were no significant differences in the clinical backgrounds between these two groups. For external validation of the model, we collaborated with another multicentre study group consisting of 29 medical centres and hospitals belonging to the National

Table 1. Background of study population

Characteristic	Value
Age, years	54.9 (10.8)
Gender	–
Male, <i>n</i> (%)	557 (59)
Female, <i>n</i> (%)	394 (41)
Body mass index, kg/m ²	23.2 (3.3)
Albumin, g/dl	4.1 (1.8)
Creatinine, mg/dl	0.7 (0.2)
AST, IU/l	60.6 (46.2)
ALT, IU/l	80.7 (77.2)
GGT, IU/l	52.0 (60.0)
White blood cell count, cells/ μ l	4,993 (1,363)
Haemoglobin, g/dl	15.9 (52.6)
Platelets, 10 ⁹ /l	174.4 (6.1)
HCV RNA, KIU/ml	1,855 (1,455)
Fibrosis stage	–
F1–2, <i>n</i> (%)	626 (66)
F3–4, <i>n</i> (%)	98 (10)
NA, <i>n</i> (%)	227 (24)
Time to HCV RNA negativity 4/8/12 weeks	–
4 Weeks, <i>n</i> (%)	233 (24)
8 Weeks, <i>n</i> (%)	386 (41)
12 Weeks, <i>n</i> (%)	332 (35)
Treatment duration, weeks	42 (13)
Total RBV dose, g/kg body weight	3.1 (1.3)
Total PEG-IFN dose, μ g/kg body weight	62.5 (38.6)
Outcome	–
Relapse, <i>n</i> (%)	238 (25)
SVR, <i>n</i> (%)	713 (75)

Total *n*=951. Data are expressed as mean (SD) unless otherwise indicated.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ -glutamyltransferase; NA, not available; PEG-IFN, pegylated interferon; RBV, ribavirin; SVR, sustained virological response.