

**Figure 2** RANTES haplotypes and serum RANTES level. (a) RANTES haplotypes in the patients studied. The human RANTES gene spans 8.5 kb on chromosome 17q11-q12 and has the characteristic three exon and two intron organization of the CC chemokine family.<sup>22</sup> Exons are shown as open boxes while introns are shown as solid lines. Five single nucleotide polymorphisms (SNP) (rs2107538/rs2280788/rs2280789/rs4796120/rs3817655) were selected on the basis of data from the HapMap project (<http://snp.cshl.org>) to obtain complete coverage of the RANTES gene in the Japanese population. The locations of SNP variants are indicated by arrows. After the analysis of five RANTES SNP in 65 hepatitis C virus patients, haplotypes were determined using SNPalyze software ver. 8.0 (Dynacom, Chiba, Japan) and divided into three groups on the basis of linkage disequilibrium. These were designated R1, R2 and R3 on the basis of haplotype frequency. (b) Serum RANTES level and RANTES haplotype. The correlation between serum the RANTES level and RANTES haplotype was investigated. Box and whisker plots shows distributions of serum RANTES levels for the haplotypes R1(+), R1(-), R2(+), R2(-), R3(+), and R3(-). The boxes represent the 25th to 75th percentile and horizontal lines within the boxes show the median values. The ends of the whiskers show the minimum and maximum values of all the data. P-values were obtained using Mann-Whitney's U-test. R1(+), the patients with the R1 haplotype; R1(-), the patients with a non-R1 haplotype; R2(+), the patients with the R2 haplotype; R2(-), the patients with a non-R2 haplotype; R3(+), the patients with the R3 haplotype; R3(-), the patients with a non-R3 haplotype.



further clarify the correlation. On the other hand, we could not show an association of pretreatment cytokines/chemokine concentrations with the treatment response to PEG IFN/RBV therapy for the other 35 cytokine and chemokine species investigated in this study. Recently, the serum level of *IP-10* was reported to be strongly associated with the response to PEG IFN/RBV therapy and baseline *IP-10* levels were elevated in patients infected with HCV genotype 1 or 4 who did not achieve an SVR after completion of interferon therapy.<sup>19,20</sup> In our study, however, *IP-10* was not extracted as a molecule associated with treatment responses. Actually, due to the measurement limit of the ELISA kit used, several cytokines and chemokines, including *IP-10*, were undetectable in this study, as shown in Table 2, raising the possibility that some cytokines and chemokines associated with SVR were not extracted. Therefore, our study cannot exclude the possibility of other cytokine/chemokines making a contribution to treatment efficacy.

In conclusion, we found that a high pretreatment serum *RANTES* level was related to the efficacy of PEG IFN/RBV therapy in genotype 1b HCV, independent of other treatment-restricting factors, and prediction of treatment outcome could be improved with the measurement of the pretreatment serum *RANTES* level.

## ACKNOWLEDGMENTS

THIS WORK WAS supported by Grants-in-Aid from the Scientific Research Fund of the Ministry of Education, Science, Sports and Culture (21590836, 21590837, 23390195); and a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H22-kanen-006).

## REFERENCES

- 1 Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E *et al.* Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671–5.
- 2 Singal AK, Singh A, Jagannathan S *et al.* Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 192–9.
- 3 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
- 4 Zeuzem S, Andreone P, Pol S *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
- 5 Fried MW. The role of triple therapy in HCV genotype 1-experienced patients. *Liver Int* 2011; 31 (Suppl 1): 58–61.
- 6 Akuta N, Suzuki F, Sezaki H *et al.* Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372–80.
- 7 Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y *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* 1996; 334: 77–81.
- 8 Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE *et al.* Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 80–7.
- 9 Hickman IJ, Powell EE, Prins JB *et al.* In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol* 2003; 39: 1042–8.
- 10 Shiffman ML, Mihasa AA, Millwala F *et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus in African Americans with genotypes 2 and 3. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 761–6.
- 11 Shiffman ML, Suter F, Bacon BR *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124–34.
- 12 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G *et al.* IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100–4.
- 13 Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M *et al.* Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105–9.
- 14 Katsounas A, Schlaak JF, Lempicki RA. CCL5: a double-edged sword in host defense against the hepatitis C virus. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 366–78.
- 15 Li K, Li NL, Wei D, Pfeffer SR, Fan M, Pfeffer LM. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on Toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates. *Hepatology* 2012; 55: 666–75.
- 16 Yoneda S, Umemura T, Joshita S *et al.* Serum chemokine levels are associated with the outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2011; 41: 587–93.
- 17 Polyak SJ, Khabar KS, Rezeiq M, Gretch DR. Elevated levels of interleukin-8 in serum are associated with hepatitis C virus infection and resistance to interferon therapy. *J Virol* 2001; 75: 6209–11.
- 18 Yee LJ, Tang J, Gibson AW, Kimberly R, Van Leeuwen DJ, Kaslow RA. Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2001; 33: 708–12.
- 19 Butera D, Marukian S, Iwamaye AE *et al.* Plasma chemokine levels correlate with the outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis C. *Blood* 2005; 106: 1175–82.



- 20 Romero AI, Lagging M, Westin J *et al.* Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2006; 194: 895-903.
- 21 Kumada H, Okanoue T, Onji M *et al.* Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40: 8-13.
- 22 Nelson PJ, Kim HT, Manning WC, Coralski TJ, Krensky AM. Genomic organization and transcriptional regulation of the RANTES chemokine gene. *J Immunol* 1993; 151: 2601-12.
- 23 Schall TJ, Jongstra J, Dyer BJ *et al.* A human T cell-specific molecule is a member of a new gene family. *J Immunol* 1988; 141: 1018-25.
- 24 Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12: 121-7.
- 25 Nattermann J, Nischalke HD, Feldmann G, Ahlenstiel G, Sauerbruch T, Spengler U. Binding of HCV E2 to CD81 induces RANTES secretion and internalization of CC chemokine receptor 5. *J Viral Hepat* 2004; 11: 519-26.
- 26 Kaukinen P, Sillanpaa M, Kotenko S *et al.* Hepatitis C virus NS2 and NS3/4A proteins are potent inhibitors of host cell cytokine/chemokine gene expression. *Virology* 2006; 3: 66.
- 27 Ruggieri A, Franco M, Gatto I, Kumar A, Rapicetta M. Modulation of RANTES expression by HCV core protein in liver derived cell lines. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 21.
- 28 Jang Y, Chae JS, Hyun YJ *et al.* The RANTES -403G > A promoter polymorphism in Korean men: association with serum RANTES concentration and coronary artery disease. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 349-56.
- 29 Zhernakova A, Alizadeh BZ, Eerligh P *et al.* Genetic variants of RANTES are associated with serum RANTES level and protection for type 1 diabetes. *Genes Immun* 2006; 7: 544-9.
- 30 Promrat K, McDermott DH, Gonzalez CM *et al.* Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 352-60.

# 《発癌・再発予防》 C 型肝炎と肝臓 ——発癌リスクとウイルス排除の可能性

坂本 穰 榎本信幸\*

## 要 旨

- C 型肝炎治療の究極の目標は肝発癌抑止であり、このためには C 型肝炎ウイルス(HCV)を排除することが重要である。
- インターフェロンには副作用も多く、その適応には、肝発癌リスクすなわち「発癌しやすさ」と「ウイルス排除の可能性」を考慮することが重要であり、これには肝線維化の程度や肝硬度の測定、HCV 遺伝子変異や宿主因子の測定が重要である。

## はじめに●

C 型肝炎治療の究極の目標は、肝発癌抑止である。現在わが国では年間 3 万人あまりが肝細胞癌で死亡し、その死亡者数は全癌死亡の第 3 位を占めている。一方、肝細胞癌の原因の 70~80% は、C 型慢性肝疾患を背景肝に生じている。したがって、C 型肝炎ウイルス(HCV)の排除(sustained viral response: SVR)が肝臓抑止にはもっとも重要で、肝臓治療後の再発抑止にもウイルス排除は有効であると考えられている。一方、SVR が得られなくとも肝の炎症を沈静化し、線維化の進展を抑止することでも肝発癌リスクの減少が期待できる。

## 肝線維化と発癌リスク●

C 型慢性肝炎からの発癌リスクは肝の線維化進

展とともに上昇し、F1 では年率 0.5% と低率であるのに対し、F2 では 2%、F3 では 5.3%、肝硬変である F4 にいたっては 7.9% と上昇することが報告されている<sup>1)</sup>(Fig. 1)。線維化の正確な診断は、肝生検によるが、煩雑でリスクも伴うことから、肝硬変判別式や血小板数などが代用されている。とくに血小板数は、肝線維化に伴う門脈圧の亢進による脾機能亢進により減少し、F3 では 12 万以下、F4 では 10 万以下となり、血小板数が肝線維化の指標とともに「発癌しやすさ」の指標となる。また最近では、肝線維化を肝硬度として測定する FibroScan などの機器が開発されている。これによれば、肝硬度は kPa(キロパスカル)という単位で表示され、肝硬変はおおむね 12 kPa 以上となる。この数値が 10 kPa 以下ではほとんど発癌しないが、10 kPa 以上では、3 年間の累積発癌率にほ

キーワード：発癌リスク、インターフェロン、治療効果予測。

\* M. Sakamoto(センター長/准教授)：山梨大学医学部附属病院肝疾患センター；N. Enomoto(教授)：山梨大学大学院医学工学総合研究部・内科学講座第 1 教室(消化器内科)。

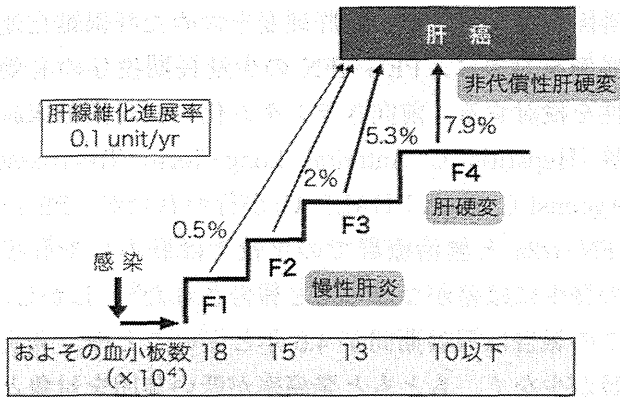


Fig. 1. C型肝炎の進展度と血小板、発癌率 [文献1]より引用

ば一致し、10~15 kPaでは、約15%、15~20 kPaでは約20%、20~25 kPaでは約25%、25 kPa以上では約35%が3年間に発癌することが報告されている<sup>2)</sup>(Fig. 2)。われわれの検討でも、肝癌患者のうち66%が12.3 kPa以上であるのに対し、非肝癌患者の97%がこの値以下であった(Fig. 3)。

インターフェロン治療による肝発癌抑止効果

インターフェロン(IFN)により、HCVが排除されると、肝の炎症が沈静化し、肝線維化が改善することにより、肝癌の発生率が低下することが報告されている。Yoshidaらは、国内の多施設共同研究として行われた2,890例のIHIT(Inhibition of Hepatocellular Carcinogenesis by Interferon Therapy) studyの結果として、肝発癌関連因子は、男性、高齢者、肝線維化進展、IFNによる治療なしであることを報告している。さらに、平均観察期間4.3年間で、F0/1, 2, 3, 4の無治療群での年間発癌率がそれぞれ0.45, 1.99, 5.34, 7.88%であるのに対し、ウイルスが排除されると、それぞれ0.11, 0.10, 1.29, 0.49といずれの線維化ステージでも低下し、発癌リスクはIFN未治療例に対し0.19と約1/5に低下することを報告している<sup>1)</sup>。

一方、ウイルスが排除されなくとも、ALTの正常化(生化学的著効)により肝発癌リスクがウイルス排除例と同等に低下することが上述の報告でなされており、肝関連死亡の減少により予後改善効

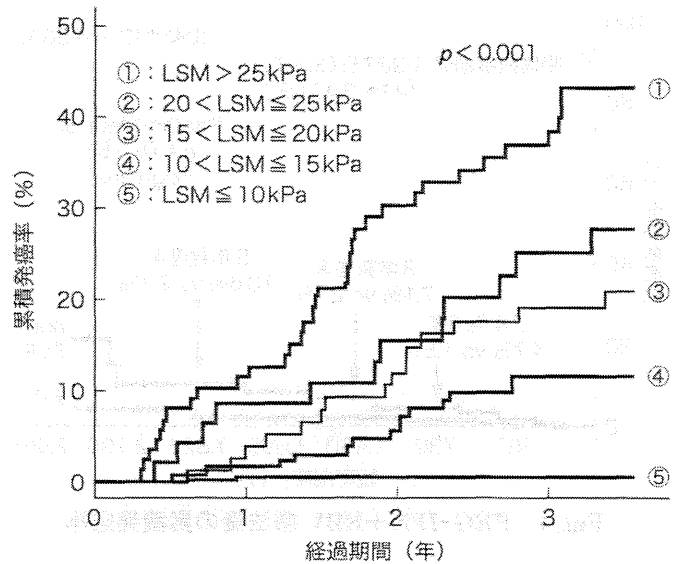


Fig. 2. FibroScanによる肝硬度と発癌率 [文献2]より引用

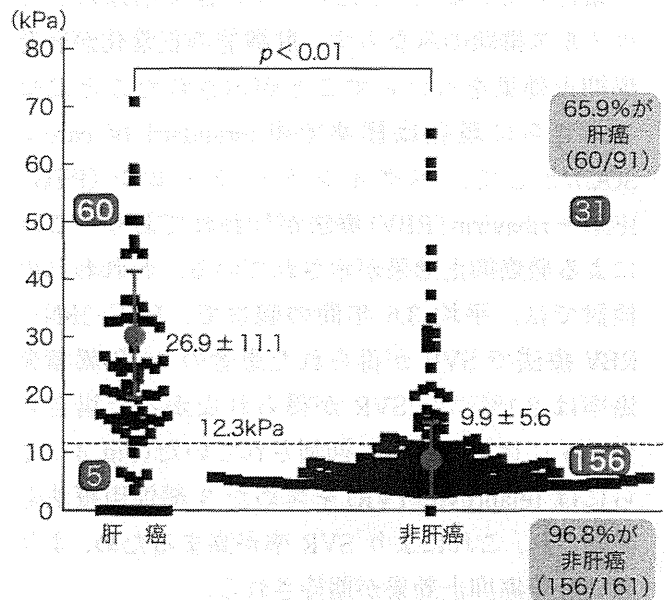


Fig. 3. FibroScanによる肝硬度と癌との関係

果もあることが報告されている。またNishiguchiらは、C型肝炎硬変患者に対する12~24カ月のIFN-α治療の後、中央値4.9年の観察の結果、肝発癌率がIFN投与で有意に低下したことを報告し、IFNにはウイルス排除のみならず肝発癌抑止効果や予後改善効果もある可能性を指摘している<sup>3)</sup>。さらに、Cammaらは、肝硬変を含むC型肝炎慢性肝炎患者4,614例のmeta-analysisの結果、IFN



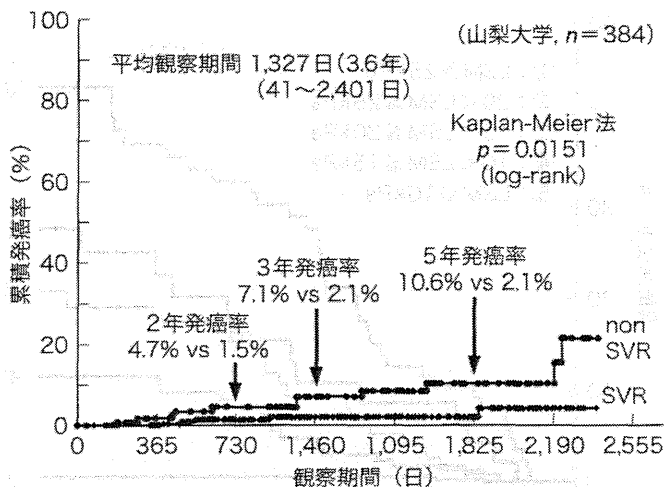


Fig. 4. PEG-IFN+RBV 療法後の累積発癌率

治療により発癌リスクは 12.8% 低下することを報告し、この効果は生化学的著効例で顕著であると報告している<sup>4)</sup>。したがって、IFN 治療によるウイルス排除のみならず、肝機能の正常化が肝発癌抑制効果をもたらすことが示されたことになる。さらに現在は標準治療 (standard of care: SOC) として、ペグインターフェロン (PEG-IFN) + ribavirin (RBV) 療法が行われており、これによる発癌抑制効果が示されている。われわれの検討では、平均 3.6 年間の観察で、PEG-IFN + RBV 療法で SVR が得られた患者の 10 年累積発癌率は 2.1% で、SVR が得られなかった場合の 10.6% に比して有意に抑制されていた (Fig. 4)。さらには telaprevir (TVR) を含めた 3 剤併用療法も開始され、これにより SVR 率が高まるため、より高い肝発癌抑制効果が期待される。

#### 少量インターフェロン療法による肝発癌抑制効果

わが国では、ウイルス排除ができない場合の IFN の少量長期療法の有用性はすでに報告されていた。すなわち、Arase らは 60 歳以上の C 型肝炎患者に IFN- $\alpha$  3 MU を週 2~3 回、0.5~15.5 年間 (平均 2.47 年) 投与し、ALT や AFP を正常化させ、年間発癌率を 3.2% から 1.4% に低下させ、結果的に発癌リスクが 1/3 になったと報告している<sup>5)</sup>。その一方、海外では IFN 療法でウイルス

排除がなされなかった肝硬変を含めた肝線維化進展例を対象に、PEG-IFN の少量長期投与の有効性を検討する、前向きランダム化の大規模臨床試験 (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrosis: HALT-C) が行われたが、PEG-IFN- $\alpha$ 2a と無治療群での比較では肝不全や肝癌の発生には差がなかったと報告された<sup>6)</sup>。しかし、この報告は観察期間が 4.6 年と短いことや、発癌数が少なく、もともと発癌率が低い集団を対象とされていた。そこで、最近これらの集団を対象にさらに長期間観察した報告がなされ、これによれば、肝硬変例では、PEG-IFN- $\alpha$ 2a 治療群で肝発癌率リスクが 1/2 に低下したと報告された<sup>7)</sup>。

#### 肝癌治療後の再発抑制効果

肝細胞癌の多くは、C 型肝炎もしくは B 型肝炎といったウイルス性肝炎に基づく肝硬変を背景肝として発症するため、肝癌に対する根治療法を行っても年率 15~30% の高率に再発をきたす。そこで、C 型肝炎においては、再発抑制効果を期待して、条件のよい症例には抗ウイルス療法が行われている。Shiratori らは、肝癌をエタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy: PEIT) による根治後に IFN- $\alpha$  6 MU を 48 週投与した結果、1 回目の再発は抑制されなかったものの、2 回目以降の再発は有意に抑制され、生命予後も改善したことを報告している<sup>8)</sup>。しかも、ウイルス排除がなされた症例でこの傾向が顕著であった。また、Mazzaferro らは、肝癌の根治手術後に週 3 回 IFN- $\alpha$  を 48 週投与することで、術後 2 年目以降の遅発性再発を抑制しうることを報告している<sup>9)</sup>。最近では、肝癌の内科的治療の主流はラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) であるが、ミラノ基準 (3 cm 以内 3 個以下もしくは 5 cm 以下単発) を満たす肝癌の根治療法として切除または RFA が施行された 355 例の meta-analysis では、IFN- $\alpha$  投与が、肝癌再発予防に有用であることが報告されている。しかも、SVR が 30% 以上の場合のほうが、30% 未満の場

合よりも、より再発抑制効果が高いことを報告している<sup>10)</sup>。

### 肝発癌抑止および再発予防の観点からみたインターフェロン治療の実際

C型肝炎に対するIFN療法は、肝発癌抑止および再発予防の観点から有用であり、このためには、ウイルスの排除が重要である。しかし、たとえウイルスが排除されなくとも、肝の炎症が抑止されれば目的は達成される。したがって、治療の第一目標はウイルス排除であり、これが望めない場合は肝機能の正常化である。現在、IFN効果規定因子には、宿主因子として年齢・性別のほかに肝線維化が含まれることが報告されており、高齢者・女性・肝線維化進展例では治療効果が劣り、とくに肝線維化進展例、肝硬変例ではSVR率が低いことが知られている。また、近年明らかにされた宿主(ヒト)の9番染色体上のIFN- $\lambda$ 遺伝子近傍のIL-28B領域の1塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)が治療効果と関係することも明らかになっている。すなわちIL-28B遺伝子座の代表的SNPであるrs8099917のminor allele (TG/GG)をもつ症例では、major allele (TT)をもつ症例に比較して約38倍、無効となりやすい。一方、ウイルス側の要因としてはウイルス量やgenotypeが治療効果に関連し、ウイルス量が多い場合やgenotypeが1型の場合は2型に比較して治療効果が低い。さらにgenotype 1b型ではHCV遺伝子の非構造領域(nonstructural region: NS)5A領域内のIFN感受性領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)の変異数<sup>11)</sup>が関連し、PEG-IFN+RBV療法では、2個以上ある場合には高ウイルス症例でも高いSVR率となることが判明している。

したがって、IFN治療の際には、肝線維化の進展度を肝生検やFibroScanもしくは血小板数により「発癌しやすさ」として評価し、治療効果予測を宿主因子・ウイルス因子により「ウイルス排除の可能性」として評価することが重要で、これにより

治療方針を決定することが重要である。

### おわりに

IFNには発癌抑制効果があることは明らかであり、癌細胞に対する直接的な効果とウイルス排除による肝炎の沈静化による効果があることが推測されている。したがって、すべてのC型肝炎患者にIFN療法を行うことが望まれるが、その反面、IFNにはさまざまな副作用があり、とくに肝発癌危険群にはリスクが高い可能性がある。したがって、「発癌しやすさ」と「ウイルス排除の可能性」を十分評価し、第一にはウイルス排除を目指し、これが困難な場合には肝炎の沈静化を目指すことが重要である。

### 文献

- 1) Yoshida H et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* **131**: 174, 1999
- 2) Masuzaki R et al: Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* **49**: 1954, 2009
- 3) Nishiguchi S et al: Randomized trial of effects of interferon- $\alpha$  on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* **346**: 1051, 1995
- 4) Camma C et al: Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* **34**: 593, 2001
- 5) Arase Y et al: Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* **79**: 1095, 2007
- 6) Di Bisceglie AM et al: Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* **359**: 2429, 2008
- 7) Lok AS et al: Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* **140**: 840, 2011
- 8) Shiratori Y et al: Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C. *Ann Intern Med* **138**: 299, 2003
- 9) Mazzaferro V et al: Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* **44**: 1543, 2006

10) Miyake Y et al : Meta-analysis : interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. J Viral Hepatol 17 : 287, 2010

11) 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, 1996

Information

第53回 日本人間ドック学会学術大会

「チェック・ケア・プロモーション」

日時 2012年9月1日(土)・2日(日)

会場 東京国際フォーラム

大会長 和田高士(東京慈恵会医科大学)

公募シンポジウム演題締切

2012年3月19日(月)

「人間ドックにおけるがん登録はどうあるべきか」

「わたしの施設のリスク・ヒューマンエラー対応」

一般演題締切

2012年5月9日(水)

プログラム

学術大会長講演「病気を診ずして病人を診よ」

基調講演「臨床医学研究のあり方と課題」(永井良三)

招請講演「特定健診全データ変化を評価する」(市原清志)

特別企画「健康習慣『一無、二少、三多』」, ほか

連絡先 <http://www2.convention.co.jp/dock53/>



## II. 抗ウイルス薬の特性と適応・使い分け 抗肝炎ウイルス薬, インターフェロン製剤

### 抗HCV薬

坂本 穂<sup>1,2</sup> 榎本 信幸<sup>2</sup>

#### Anti HCV drugs—ribavirin, telaprevir

<sup>1,2</sup>Minoru Sakamoto, <sup>2</sup>Nobuyuki Enomoto

<sup>1</sup>Center for Liver Disease, University Hospital, University of Yamanashi

<sup>2</sup>First Department of Internal Medicine, University of Yamanashi

#### Abstract

The goal of treatment of chronic hepatitis C is the elimination of HCV. Ribavirin and telaprevir are currently used with interferon. In patients with genotype 2 HCV, PEG-IFN+RBV combination therapy is very effective, but in patients with genotype 1, only SVR can be achieved in only approximately 50%. Furthermore in genotype 1, viral factors i.e. ISDR, IRRDR and/or core amino acid mutations and host factors i.e. IL28B are reported as SVR-related factors. Although the triple therapy with telaprevir resulted in more adverse event it is able to achieve higher SVR by carefully monitoring adverse event and predict to therapeutic effect by previous therapy.

**Key words:** chronic hepatitis C, ribavirin, telaprevir, IL28B, ISDR, IRRDR

#### はじめに

C型慢性肝炎は、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)の持続感染の結果、宿主の不完全な免疫応答による壊死・炎症が持続したものであり、肝の線維化が進行すると肝発癌の原因となる。したがって、治療の目標はHCVの排除すなわちウイルスの持続陰性化(sustained viral response: SVR)であるが、現在は、宿主の免疫反応を調節するインターフェロン(interferon: IFN)とウイルスタンパクを直接標的とする 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。

IFNは、従来単独で用いられてきたが、その

効果は限定的であり、特に難治である遺伝子型(genotype)1型のHCVに対しては、現在はリバビリンを併用することが一般的である。

#### 1. リバビリン

##### 1) 作用機序

リバビリン(rivabirin: RBV, 1-β-D-ribofuranosyl-1 H-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide)は、プリン骨格をもつ核酸アナログ(図1)で、*in vitro*ではRNAウイルスとDNAに対し幅広い抗ウイルス活性を有し、腎症候性出血熱の原因であるHantaウイルスやLassaウイルスに対して効果を示すことが明らかになっている。しかし、HCVに対しては、単独では抗ウイルス活性を示すことはなく、IFNと併用することで、

<sup>1</sup>山梨大学医学部附属病院 肝疾患センター <sup>2</sup>山梨大学医学部内科学講座 第1教室(消化器内科)

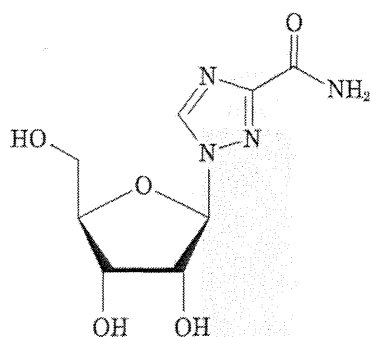


図1 リバビリン

IFNの抗ウイルス効果を増強することが知られている。こ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リン酸脱水素(IMPDH)を阻害することで、細胞内のグアノシン三リン酸(GTP)を減少させてウイルスRNAの複製を抑制すると考えられている。また、HCV RNAのRNA depending RNA polymeraseとの結合を阻害し、更にHCVゲノムに取り込まれることで抗HCV効果を発揮すると考えられている。

## 2) 副作用

RBVはあらゆる組織に移行し、リン酸化を受けてある程度蓄積されるが、脱リン酸化酵素をもつ有核細胞では、脱リン酸化を受け細胞外に放出されるため高濃度には蓄積されない。しかし核をもたない赤血球では、脱リン酸化を受けることなくRBVが蓄積され、溶血性貧血を引き起こす。特にIFNと併用すると高度の貧血が惹起され、治療効果を減弱させる要因になる。この程度は、20番染色体上のinosine triphosphatase (ITPA) 遺伝子とその近傍の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP) (rs7270101, rs1127354)と関与することが最近報告されている<sup>1)</sup>。著者らの検討では、日本人のmajor-homo alleleでは貧血をきたしやすく、PEG-IFNとの併用療法開始後4週間でのヘモグロビン(Hb)値はminor alleleと比較して有意に低下していた。一方、RBVには催奇形性があり、妊娠・妊娠している可能性のある女性や授乳中の女性は禁忌である。一方精液にも移行するため、男性患者でも、パートナーが妊娠もし

くは妊娠している可能性がある場合にはコンドームを使用する必要がある。更に、RBVは腎排泄であり、血液透析でも除去できないため、腎機能障害のある場合や腎不全症例では使用できない。

## 3) 治療の実際と効果

RBVは現在、高分子化合物であるポリエチレングリコール(polyethylene glycol: PEG)を結合することで、分子量を増大し、作用時間延長と副作用軽減を図ったIFNであるPEG-IFN $\alpha$ 2a, PEG-IFN $\alpha$ 2bと併用することが多いが、IFN $\alpha$ に特徴的な精神的な副作用を軽減する目的でIFN- $\beta$ と併用することも認められている。特にPEG-IFN+RBV療法は、次項で述べるテラプレビル(telaprevir: TVR)が上市される以前は1型のHCVに対する標準治療(standard of care: SOC)とされた。すなわち、HCVは遺伝子型やウイルス量によりIFN感受性が異なるが、このうち最も感受性が劣り難治である1型かつ高ウイルス量症例では、最強であるこの治療法が第1選択とされる。一方、2型でも高ウイルス量症例には保険適応となり、極めて高い治療効果が得られる(図2)。更に、1型では宿主因子である性・年齢、肝線維化と、IFN- $\lambda$ 近傍のIL28B SNP<sup>2)</sup>や、ウイルス因子であるHCV-NS5A領域内のIFN感受性領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)<sup>3)</sup>やIFN/RBV耐性決定領域(interferon/ribavirin resistance-determining region: IRRDR)のアミノ酸変異数<sup>4)</sup>やコア領域のアミノ酸置換<sup>5)</sup>が治療効果を規定する。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、IL28B 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PEG-IFN+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によりPEG-IFN+RBV療法の治療効