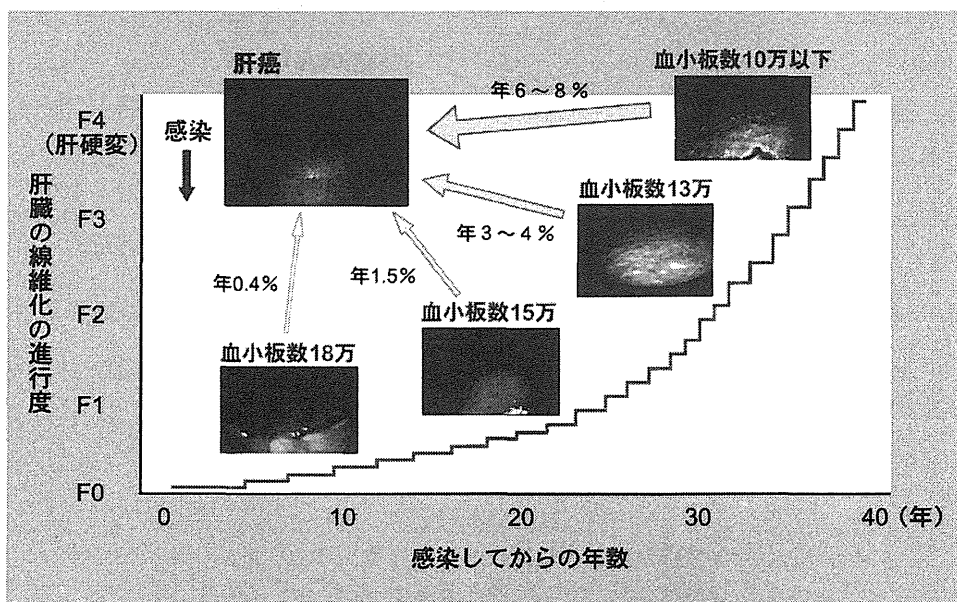


C型慢性肝炎

先に述べたように、C型肝炎ウイルスに感染した場合、自然にウイルスが身体から消える割合は低く、60～80%の高い確率で慢性肝炎に移行するといわれています。いったん慢性化すると自然にウイルスが消えることは稀で、経過は緩やかですが徐々に進行し、20～30年で約10～20%の人が肝硬変となり、肝硬変になると1年間に100人中6～8人が肝細胞癌を発症します。肝臓の線維化(硬くなること)の進行速度は、年齢が進むほど(>50歳)速くなると考えられています。肝臓の線維化の進行とともに血小板が低下することが知られています。



C型肝炎ウイルスに感染してからの経過

(筆者作成)

肝臓の線維化が進む危険因子

表にあげる因子を有している患者さんは、肝臓の線維化が進む速度が速いことがわかっています。

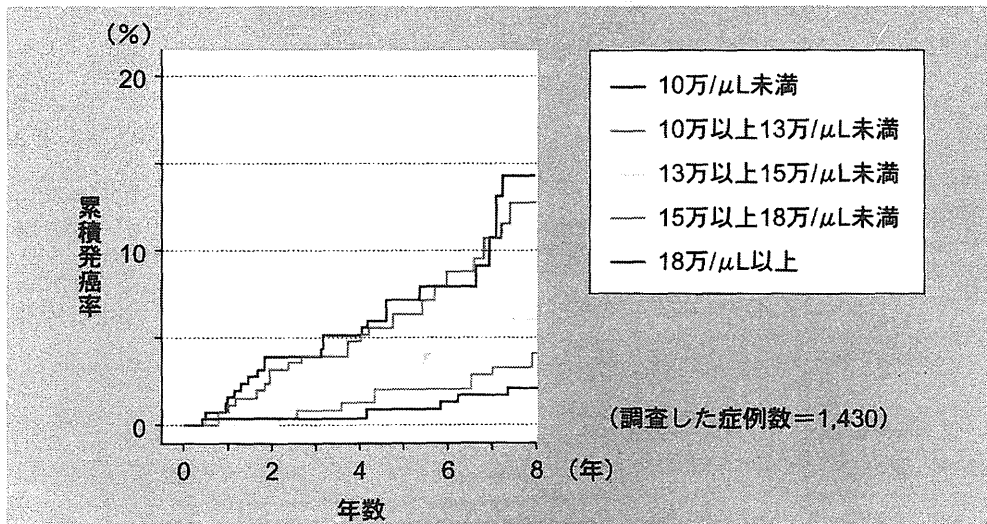
肝病変進展に関与する因子

<ul style="list-style-type: none"> ・ 持続的な血清 ALT 値の上昇 ・ 高齢あるいは高齢になってからの感染 ・ 男性 ・ 飲酒 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肥満、糖尿病の合併 ・ 脂肪肝の合併 ・ B型肝炎ウイルスキャリアの合併 ・ HIV 感染合併 ・ 免疫抑制状態
--	--

(筆者作成)

血小板数と発癌率

血小板数が低い患者さんの方が肝臓の線維化が進行しており、発癌する割合が高いことがわかっています。



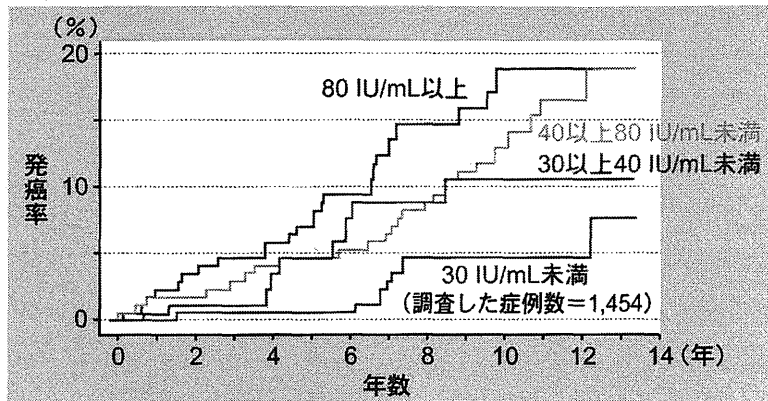
血小板と発癌率

血小板が低下すると発癌率が上がります。

(筆者作成)

血清 ALT と発癌率

肝臓の線維化の進行速度は、血清 ALT 値が高い方が速いとされています。また、血清 ALT の値が高い患者さんの方が発癌する割合が高いことがわかっています。



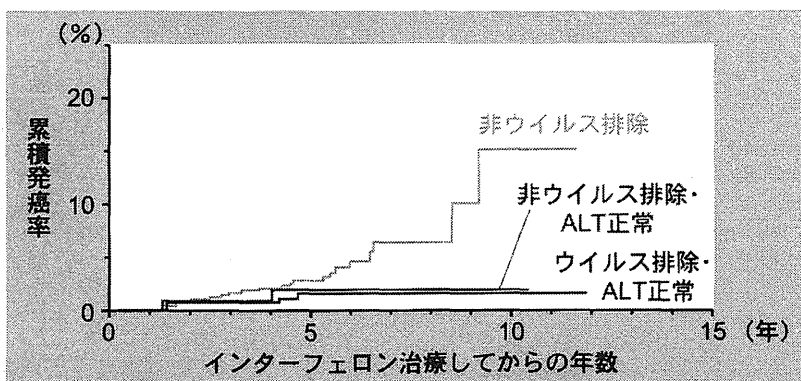
血清 ALT の値と発癌率

ALT 30 ~ 40 IU/mL でもかなり発癌します。

(筆者作成)

インターフェロン治療の効果と発癌率

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療により、ウイルス排除が達成された人やウイルス排除が達成されなくても血清 ALT 値が正常化した人では、発癌率が低下し、インターフェロン治療後 10 年間の発癌率はそれぞれ 1.5%, 2.0%になると報告されています。反対に、ウイルス排除が達成されず、血清 ALT 値も異常値の人の発癌率は 15%と報告されています。

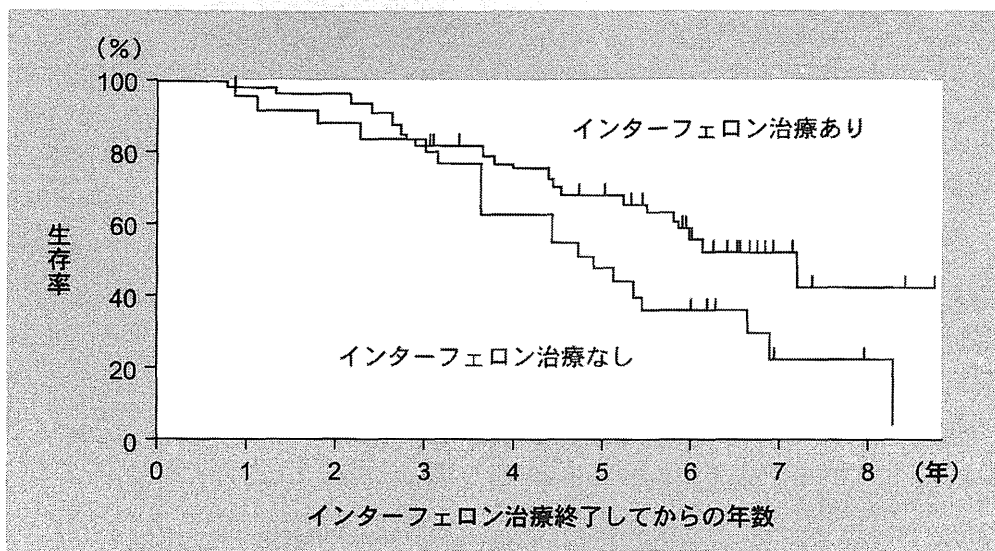


インターフェロン治療の効果と発癌率

(Ikeda K, et al : Hepatology 29 : 1124-1130, 1999 より引用改変)

肝癌発症後のインターフェロン治療について

肝癌を発症した後でも、肝癌を根治的に治した後のインターフェロン治療により、2回目以降の肝癌の再発率が減少し、また生命予後がよくなると報告されています。



肝癌根治後のインターフェロン治療と生存率

(Shiratori Y, et al : Ann Intern Med 138 : 299-306, 2003 より引用改変)

(朝比奈 靖浩)

<特別寄稿>

C型肝炎治療ガイドライン (第1版)

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会

索引用語： C型肝炎 ガイドライン テラプレビル インターフェロン
リバビリン

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会

朝比奈靖浩¹⁾、泉 並木²⁾、桶谷 真³⁾、熊田 博光⁴⁾、
小池 和彦⁵⁾、鈴木 文孝⁴⁾、滝川 一⁶⁾*、田中 篤⁶⁾*、
坪内 博仁⁷⁾、林 紀夫⁷⁾、平松 直樹⁸⁾、四柳 宏⁹⁾ (五十音順)

- 1) 東京医科歯科大学消化器内科・大学院分子肝炎制御学
- 2) 武蔵野赤十字病院消化器科
- 3) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学
- 4) 虎の門病院 肝臓センター
- 5) 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 (特別委員)
- 6) 帝京大学医学部内科
- 7) 関西労災病院
- 8) 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
- 9) 東京大学大学院医学系研究科生体防御感染症学

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

°肝炎診療ガイドライン作成委員会委員長

付記：本委員会では、会員の皆様が現在最も必要としているC型肝炎治療に関するガイドラインをまず早急に作成しよう
と考え、この度、「C型肝炎治療ガイドライン(第1版)」を取りまとめました。本ガイドラインが、全国の診療の場におい
て活用されることを望みます。この領域はデータの集積とともに急速に変化する領域ですので、エビデンスレベルもこれ
にしたがって変化することから、示さないこととしました。今後、エビデンスの集積に伴い、適宜改定を行っていく予定
です。 委員長 滝川 一

C型肝炎治療ガイドライン（第1版）目次

第1章 概 要	357
第2章 IFN 治療	
1 治療薬—インターフェロン	358
2 治療薬—リバビリン	363
3 治療薬—テラプレビル	364
4 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量	368
5 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量以外	373
6 再治療	374
7 肝硬変の治療	376
8 ALT 正常例への対応	379
第3章 肝庇護療法	379
第4章 瀉血療法	380
文 献	381
資料1 治療フローチャート	390
資料2 治療中止基準	392
資料3 ウイルス学的反応の定義	393
資料4 HCV についての外注検査	394

第1章 概要

C型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus：HCV）は、1989年、米国のChooらによって発見され¹⁾。従来、非A非B型肝炎と診断されていた患者の9割以上、アルコール性肝障害と診断されていた症例の半数以上がHCVによる肝障害であることが明らかとなった。現在、HCVキャリアは全世界で1億7000万人、本邦で150万～200万人と推定されている。HCV感染が一旦成立すると、健康成人への感染であっても、急性の経過で治癒するものは約30%であり、感染例の約70%でHCV感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。慢性化した場合、ウイルスの自然排除は稀であり（年率0.2%）、HCV感染による炎症の持続により肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞癌へと進展する²⁾。インターフェロン（interferon：IFN）による治療は、1986年、Hoofnagleらが、非A非B型肝炎に対してヒト組み換えIFN α を投与し、トランスアミナーゼの正常化を確認したことに始まり³⁾、欧米で1991年、本邦では1992年から、C型肝炎に対するIFN治療の一般臨床での使用が開始された。その後、PCR法という画期的なウイルス検出法の開発により、IFN治療によってHCV RNAの排除に成功した症例では、肝炎が鎮静化することが示され⁴⁾。さらにこうした症例では、肝病変進展や肝発癌が抑制されることも明らかにされた^{5)~8)}。

C型肝炎治療の目標は、HCV持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、即ち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑制することにある。ペグインターフェロン（pegylated interferon：Peg-IFN）とリバビリンの併用が標準的な抗ウイルス療法となつて著効（sustained virological response：SVR）率は向上したが、難治性であるHCVゲノタイプ1型・高ウイルス量症例では同療法においてもSVR率が40～50%であり、約半数の症例ではHCVが排除できない。近年、治療効果の向上あるいは副作用軽減を目指して多くの新規抗ウイルス薬が開発され、2011年11月には、第1世代プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルがゲノタイプ1型高ウイルス量例に対して一般臨床で使用可能となった。テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法により、初回治療のSVR率は約70%と向上し、抗ウイルス効果は増強したが、高度な貧血の進行、重篤な皮膚病変の出現など副作用も増加した^{9)~13)}。一方で、現在、わが国において第2世代プロテアーゼ阻害剤（TMC435¹⁴⁾、MK7009¹⁵⁾、BI-201335）とPeg-IFN+リバビリンとの3剤併用療法、ならびにIFN freeであるプロテアーゼ阻害剤/NS5A阻害剤の内服剤による抗ウイルス療法¹⁶⁾などの臨床試験が進んでいる。こうした次世代DAAs（direct anti-viral agents）は、副作用が非常に少なく、また初回治療のSVR率80%以上と更なる抗ウイルス効果の向上が報告されており、今後期待がもたれる。

C型肝炎の治療方針は、以上の現況を踏まえ、個々の症例における現時点での抗ウイルス療法の適応を十分に考慮した上で決定する必要がある。

1 C型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象

一般に、HCV持続感染者の肝病変は、ALT上昇を伴って緩徐に進み、線維化の進展とともに発癌リスクも高率になる³⁾。逆に、肝に炎症や線維化のない正常肝からの発癌はほとんど認めない。したがって、肝の炎症を反映するALT値が上昇している症例（ALT 30 IU/L超）、あるいは、肝の線維化の程度を反映する血小板数が低下している症例（血小板数15万/ μ l未満）は、原則として全例C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象となる。ALT 30 IU/L以内かつ血小板数15万/ μ l以上の症例については、肝発癌リスクが低いことを考慮に入れて抗ウイルス療法の適応を決める必要がある（p379「ALT正常例への対応」参照）。

また、早期のウイルス排除が必要とされるのは、高発癌リスク群である。C型肝炎では、“高齢”、“線維化進展例”、“男性”の3因子が肝発癌に対する独立した危険因子であることが明らかになっている^{17)~21)}。したがって、これらの因子を多くもつ症例では、発癌リスクが特に高く、早期に抗ウイルス療法の導入が考慮されるべきである。

2 C型肝炎に対する基本的治療方針

本ガイドラインではC型肝炎における発癌リスクを考慮して、C型慢性肝炎患者を高年齢者・非高年齢者、および線維化進展例・軽度例に分けて治療方針を策定した（p390「資料1 治療フローチャート」参照）。C型肝炎における肝発癌解析において、高年齢者の定義は、55歳、60歳あるいは65歳以上など一定ではないが、一般に、高年齢者の中でも年齢が上昇するにつれて発癌リスクは高い。本ガイドラインでは、テラプレビルの国内臨床試験が65歳以下を

対象としていること¹¹⁾、および 65 歳を超えると肝発癌率が上昇すること¹²⁾などに基づいて、“66 歳以上”を高齢者と定義した。また、線維化進展例は“肝線維化 F2 以上または血小板数 15 万/ μ l 未満”とするが、このなかでも“肝線維化 F3 以上または血小板数 12 万/ μ l 未満”では特に発癌リスクが高いことに留意する必要がある。

高発癌リスク群（高齢かつ線維化進展例）では、治療への認容性が許せば、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入すべきであり、中発癌リスク群（高齢または線維化進展例）においても、早期の抗ウイルス療法の導入が望ましい。ただし、特に発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例では治療効果不良例があり、抗ウイルス療法を導入した場合には、副作用や耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療中止基準を考慮しながら治療を行う必要がある。一方、低発癌リスク群である非高齢かつ非線維化進展例では、速やかな抗ウイルス療法の導入は必ずしも必要でなく、次世代 DAAs への待機が可能な症例もあることから、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決める。

また、いずれの群においても、ウイルス排除を目的とした抗ウイルス療法が現時点で困難であり、ALT が異常値 (30 IU/L 超) の場合は、Peg-IFN (IFN) 少量長期投与 (p358「治療薬—インターフェロン」参照)、あるいは肝庇護剤 (SNMC, UDCA) (p379「肝庇護療法」参照) の投与を行う。こうした治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する (p380「瀉血療法」参照)。これらの治療によって、ALT を 30 IU/L 以下に保つことを目標とし、できるだけ低値になるようにコントロールする。特に、発癌リスクの高い群では、厳密な ALT コントロールが必要である。なお、Peg-IFN (IFN) 少量投与は、6 か月以内に ALT 値改善 (40 IU/L 以下) あるいは AFP 値改善 (10 ng/ml 以下) を認めない場合は、中止する (p392「資料 2 治療中止基準」参照)¹⁸⁾¹⁹⁾。

【Recommendation】

- 1) ALT 値上昇例 (ALT 30 IU/L 超)、あるいは血小板数低下例 (血小板数 15 万/ μ l 未満) の C 型慢性肝炎患者は、原則として全例抗ウイルス療法の治療対象である。
- 2) ALT 30 IU/L 以内、かつ血小板数 15 万/ μ l 以上の症例については、肝発癌リスクが低いことを考慮に入れて抗ウイルス療法の適応を決める。
- 3) 高発癌リスク群 (高齢かつ線維化進展例) では、治療への認容性を考慮しつつ、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入すべきである。
- 4) 高齢者や線維化進展例に抗ウイルス療法を導入する場合には、副作用や耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療効果不良例を早期に見極める治療中止基準を考慮しながら治療を行う必要がある。
- 5) 低発癌リスク群 (非高齢かつ非線維化進展例) では、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決める。
- 6) ウイルス排除ができない場合、肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指して、Peg-IFN (IFN) 少量長期投与あるいは肝庇護剤 (SNMC, UDCA) の投与を行う。これらの治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する。
- 7) 治療中止基準：Peg-IFN (IFN) 少量投与は、6 か月以内に ALT 値改善 (40 IU/L 以下) あるいは AFP 値改善 (10 ng/ml 以下) を認めない場合は、中止する。

第 2 章 IFN 治療

1 治療薬—インターフェロン (interferon ; IFN)

C 型慢性肝炎治療に認可されている IFN には α 型と β 型がある。 α 型にはポリエチレングリコール (polyethylene glycol ; PEG) が IFN に結合しているか否かにより、非 PEG 化製剤と PEG 化製剤がある。前者には天然型 IFN α と遺伝子組み換えの IFN α -2b があり、後者には Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b がある。 β 型は天然型 IFN β で非 PEG 化製剤である。

(1) IFN α

PEG 化していない通常型の IFN は不安定で血中半減期は 3~8 時間と短く、24 時間後には検出感度以下となる²⁰⁾。したがって、C 型慢性肝炎治療においては少なくとも週 3 回の投与を必要とする。また、非 PEG 化 IFN は IFN

血中濃度の上昇・下降を繰り返すため発熱・悪寒・頭痛などの副作用をきたしやすい。これらの点において、非PEG化IFNのうち天然型IFN α は自己注射が認可されており、2週毎の通院で良いのみならず、夜間就寝前に自己注射することで血中濃度をコルチゾールの体内変動に適応させることが可能となるため、発熱などの副作用軽減が期待できる^{21)~23)}。

(2) PEG化IFN α

PEGは水溶性の中性分子でそれ自体に毒性はなく、エチレンオキシド・サブユニットの数で分子量が規定される。IFNをPEG化する目的は、体内での薬物動態を変化させること、宿主の免疫系による認識・排除からIFNを守ることの2点である。Peg-IFNには、IFN α -2aに40kDの分岐鎖PEGを共有結合させたPeg-IFN α -2aと、IFN α -2bに12kDの一本鎖PEGをウレタン結合させたPeg-IFN α -2bがあり、それぞれの最大血中濃度(Cmax)は投与後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²⁴⁾。このようにIFNに結合するPEGの分子量が大きくなると薬物の体内貯留時間が延長するが、それに反比例して薬効が低下し、Peg-IFN α -2aのIFN活性は非PEG化IFN α -2aの7%であるのに比し、Peg-IFN α -2bでは非PEG化IFN α -2bの28%と後者の方が高い。したがって、実際の抗ウイルス効果は、体内貯留時間とIFN活性のバランスおよび患者の体格や体重などにより複雑に規定される。Peg-IFN α -2aは単独投与およびリバビリンとの併用が健康保険適用となっており、Peg-IFN α -2bはリバビリンとの併用のみが適用となっている。

これら2種類のPEG化IFN α はそれぞれ標準投与量が異なる。Peg-IFN α -2aは標準投与量が180 μ g/週に固定されているが、Peg-IFN α -2bは体重により投与量が異なり、1.5 μ g/kg/週が標準投与量である。

(3) IFN β

IFN β は天然型で、非PEG化製剤が使用可能であり、単独投与またはリバビリンとの併用が保険適用となっている。静注または点滴静注で投与され週3回以上の投与を行う。IFN β はIFN α と共通のI型IFN受容体に結合し抗ウイルス効果はIFN α と同等であるが、副作用のプロフィールがIFN α とは異なる。すなわち、天然型IFN β +リバビリン併用療法を行ったHCVゲノタイプ1b型40例を解析した後ろ向き研究では、Peg-IFN α +リバビリン併用療法に比し副作用中止が低く、血小板数の低下が軽微であった²⁵⁾。また、IFN α による治療をうつ症状のため中止した既往のある症例においても、天然型IFN β +リバビリン併用療法はうつなどの副作用に対する認容性が高いことが示された^{26)~28)}。したがって、うつなどでIFN α が投与できない症例では、天然型IFN β を用いたIFN治療が推奨される。

また、Peg-IFN α +リバビリン療法無効例の15%にIFN α に対する中和抗体が検出されたとの報告がある²⁹⁾。IFN α 中和抗体はIFN β の抗ウイルス活性を阻害しないため、この中和抗体が原因となりPeg-IFN α +リバビリン療法が無効となる症例では、天然型IFN β への切り替えが考慮される。

また天然型IFN β は1日2分割投与で用いられることがあり、HCV動態からみた抗ウイルス効果は1日1回投与に比し強力である³⁰⁾。Peg-IFN α +リバビリン療法の導入療法としてIFN β 2分割投与が試みられている³¹⁾。

(4) IFNの抗ウイルス作用^{32)~34)}

IFNは標的細胞膜上のI型IFN受容体に結合することにより作用する。I型IFN受容体はIFN α , β に共通であり、IFN α または β が受容体に結合することによりチロシン型蛋白質リン酸化酵素であるJAK1が活性化され、IFN受容体の細胞内ドメインのチロシン残基のリン酸化を引き起こす結果、STAT1のリン酸化および2量体形成が起こり、これが核内へと情報を伝達する。核内に情報が伝達されると、IFN誘導遺伝子(IFN stimulated genes; ISGs)が誘導・増強される。ISGは多種多様であり、種々の抗ウイルス遺伝子、免疫調節遺伝子が含まれ、これらの遺伝子が誘導され蛋白が発現することにより、抗ウイルス効果が発揮されると考えられている。

(5) 副作用

IFN治療に関連した副作用はほぼ全ての患者に認められる。中でも全身倦怠感・発熱・頭痛・関節痛などのインフルエンザ様症状は最もよく認められる副作用で、60%~95%の患者に認められる。インフルエンザ様症状に対しては、消炎解熱鎮痛剤の投与により多くはコントロール可能である。血液検査所見では白血球減少がみられ、1000/ mm^3 未満に低下する症例が約60%に認められる。しかし、好中球減少に関わる重篤な感染症は少ないと考えられている³⁵⁾。白血球・好中球と血小板の減少は投与開始4週目までに進行し、その後定常状態になることが多い。抑

うつ・不眠などの精神症状も 5%~10% に認められ、うつの既往や治療前精神症状がある症例で起こりやすい³⁰⁾。精神症状は、うつ特異的的症状とうつに関連した自律神経症状に分けられ^{37)~39)}。前者に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬が効果的である。また、IFN は慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を惹起または増悪させる可能性があり、自己免疫性疾患合併例では IFN 投与に際し厳重な注意が必要である。間質性肺炎も副作用として報告され、重篤となり生命の危険が生じることがある。治療開始 2 か月以降や治療後期に起こることが多い。乾性咳や呼吸困難などの呼吸器症状が出現した際には、速やかに胸部 CT を行うなど迅速かつ適切な対応が必要である。間質性肺炎の診断に血中 KL-6 の測定も有用である。その他、心筋症、眼底出血などが副作用として挙げられる。

PEG 化 IFN の副作用プロフィールは非 PEG 化製剤と若干異なる。わが国における Peg-IFN α -2a 単独投与の臨床試験において、非 PEG 化 IFN α -2a よりも発生頻度が高かった副作用は、注射部位の発赤などの皮膚症状と、白血球や血小板などの血球系の減少であった。一方、発熱・関節痛などのインフルエンザ様症状や倦怠感・食欲低下などの軽~中等度の副作用は通常型 IFN α -2a より軽度であった³⁰⁾。

【Recommendation】

- 1) IFN の副作用には、インフルエンザ様症状、血球減少、精神症状、自己免疫現象、間質性肺炎、心筋症、眼底出血が挙げられる。
- 2) IFN の PEG 化により IFN 血中濃度が安定するため、発熱・関節痛などのインフルエンザ様症状は軽減する。
- 3) 天然型 IFN α を自己注射により夜間投与することでインフルエンザ様症状が軽減する。
- 4) うつ症状など IFN α 不耐性の症例では IFN β の投与を考慮する。

(6) Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b に違いはあるか~治療効果・副作用~

現在わが国では、PEG-IFN + リバビリン併用療法に対して Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b の 2 種類の PEG 化製剤が使用可能である。これら 2 剤の有効性を比較した海外における代表的な研究としては McHutchison らによる報告が挙げられる⁴¹⁾。この研究では 118 施設におけるゲノタイプ 1 型の IFN 未治療例 3070 例を対象とし RCT により比較したところ、SVR 率は Peg-IFN α -2a 180 μ g 群で 40.9%、Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/kg 群で 39.8% と差はなく、認容性についても両製剤間に有意差を認めなかった。一方、イタリアより単施設におけるゲノタイプ 1~4 型の IFN 未治療例 441 例あるいは 320 例を対象とした RCT が 2 報報告されており、これらの結果では有害事象の発現頻度に有意差はなかったが、SVR 率は Peg-IFN α -2a 群の方が Peg-IFN α -2b 群に比し有意に高かった⁴²⁾⁴³⁾。最近両剤の有効性と安全性について、12 報の RCT を検討した systematic review が報告されており⁴⁴⁾、治療中止に至る有害事象では両剤に差を認めなかったが、8 報の RCT を基にした overall の SVR 率は、Peg-IFN α -2a 群が 47%、Peg-IFN α -2b 群が 41% であり、Peg-IFN α -2a 群では有意に高いことが示された(リスク比 1.11, 95% 信頼区間 1.04-1.19, $p=0.004$)。しかしながら、検討対象としたそれぞれの RCT には HCV ゲノタイプ・人種・PEG-IFN α -2b 投与量などの heterogeneity がみられること、さらに症例数や脱落症例などの面で RCT として必ずしも良質ではないなどの問題が指摘されており、また有害事象に関わるデータも限定的であることから、どちらの製剤を推奨するか結論には至っていない。わが国においても、両剤を比較した RCT が施行されているが未だ最終的な報告はなされていない。

従って、現時点で Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b とは有効性・副作用の観点からはほぼ同等と考えられ、実臨床においてはどちらかの製剤を推奨するという明確なエビデンスはない。治療効果のさらなる向上のためには、個々の症例におけるリバビリンなどの薬剤投与量や治療期間の最適化、またそれぞれの症例における治療効果規定因子を考慮した治療計画の策定および副作用のコントロールがより重要であると考えられる。

(7) IFN 単独療法の肝細胞癌抑制効果

IFN 治療による肝細胞癌抑制効果については、わが国からの報告が多い。Ikeda らは初回 IFN 単独療法を施行した C 型慢性肝炎症例において、治療効果別にみた累積肝細胞癌発症率を後ろ向きに検討し、10 年累積発症率は無治療群 ($n=452$) が 12.0%、非 SVR かつ ALT 異常の IFN 無効群 ($n=1,076$) が 15.0% であったのに対し、SVR 群 ($n=676$) では 1.5% と有意に低率であり、また非 SVR でも ALT が正常化したいわゆる不完全著効群 ($n=298$) でも 10 年累積発症率は 2.0% と発癌抑制効果が認められたと報告した⁶⁾。同様の報告は Imai ら⁴⁵⁾や Kasahara ら⁷⁾からも報告され、IFN 投与による ALT 正常化群で発癌抑制効果が認められた。また、Yoshida らは 2,890 例の大規模後ろ向き研究により、IFN 投与およびそれによる SVR が発癌抑制因子となることを報告し、ALT が正常の 2 倍以

下に改善することでも発癌抑制効果があることを示した⁴⁵。また、IFN 著効例の肝線維化進展率は平均-0.28/年と計算され、ウイルス駆除により肝線維化が改善することを示し、非著効例でも-0.02/年と線維化の進展抑制が認められることを報告した。また、Okanoue さんも線維化進展度別の発癌抑制効果を示し、IFN による線維化改善効果を報告している⁴⁶。さらに、Nishiguchi さんはC型肝炎患者における前向き検討を行い、IFN の投与による HCV 駆除または ALT 値の持続的正常化により肝癌発生および肝不全発症のリスクを有意に軽減できることを示した⁴⁷。

一方海外では、Di Bisceglie さんが Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis Trial (HALT-C 試験)を行い、Peg-IFN α +リバビリン併用療法の非著効例における Peg-IFN α 少量維持療法の発癌を含む肝疾患関連イベントの抑制効果を、前向きに無作為比較検討した⁴⁸。すなわち、先行する Peg-IFN α +リバビリン併用療法でウイルス学的著効が得られなかった C 型慢性肝炎線維化進展例および肝硬変例 1050 例からなるコホートを対象として、これらを Peg-IFN α -2a 90 μ g を 3.5 年間投与する群と無治療対照群とに無作為割付し、観察期間中における死亡、肝発癌、肝不全の発症、組織学的線維化の悪化をエンドポイントとして比較検討した。その結果、経過観察 3.8 年の時点でいずれかのエンドポイントに至った症例は計 157 例で、Peg-IFN α 少量維持療法群 34.1%・無治療群 33.8% であり、両群間に有意差を認めなかった(HR 1.01, 95% 信頼区間: 0.81-1.27)⁴⁸。さらに本コホートにおける発癌リスクも検討されており、中央値 4.6 年(最長 6.7 年)の観察期間中、48 例(4.8%)に肝発癌を認めたが、Peg-IFN α 少量維持療法群における累積 5 年肝発癌率は 5.4% で、無治療群 5.0% との間に有意差はなかった($p=0.78$)⁴⁹。したがってこの段階では、Peg-IFN α +リバビリン併用療法の非著効例における Peg-IFN α 少量維持療法には、肝疾患関連イベント全体および肝発癌の抑制効果はないと結論された。同様の結果は、Peg-IFN α -2b を用いた検討でも確認されている⁵⁰。

しかし、最近 HALT-C 試験の追跡結果の報告が Lok さんによりなされた⁵¹。観察期間を前回の解析よりさらに中央値で 6.1 年(最大 8.7 年)まで延長したところ、全体で 88 例(8.4%)の肝発癌を認めた。肝硬変・非肝硬変全体で見ると累積 7 年発癌率は Peg-IFN α 治療群・無治療群それぞれ 7.2% と 9.6% で有意差を認めず(HR 0.77, 95% 信頼区間: 0.51-1.18, $p=0.24$)、発癌抑制効果は明らかではなかった。しかし肝硬変患者のみに限って解析すると、累積 7 年肝発癌率は Peg-IFN α 治療群で 7.8% であったのに対して無治療群では 24.2% であり、Peg-IFN α の少量維持療法群において有意に発癌リスクが低下した(HR 0.45, 95% 信頼区間: 0.24-0.83, $p=0.01$)。もっともこの効果は非肝硬変患者では有意ではなく、累積 7 年肝発癌率は Peg-IFN α 治療群で 8.3%、無治療群では 6.8% と Peg-IFN α 治療群でむしろ高い傾向を認めた(HR 1.44, 95% 信頼区間: 0.77-2.69, $p=0.26$)⁵¹。

この HALT-C 試験の結果を受けて、わが国においても Peg-IFN α -2a 単独療法の発癌抑制効果が多施設共同研究により検証された。すなわち、59 例の Peg-IFN α -2a 単独投与群と年齢、性別、線維化の程度、血小板数および血清ビリルビン値をマッチさせた非 IFN 投与群 59 例とを比較したところ、累積発癌率は Peg-IFN α -2a 単独投与群で有意に低値であり($p=0.0187$)、相対危険度は 0.167 であった¹⁹。Peg-IFN α -2a 単独投与群における発癌率の低下は線維化進展例(F3-4)で特に顕著であった($p=0.0036$, 相対危険度 0.0847)。さらに、HCV RNA が陰性化しなくとも、投与 24 週目の ALT 40 IU/l 未満、AFP 10 ng/ml 未満のいずれかが達成できた症例において発癌率が有意に低値であった¹⁹。Peg-IFN α -2a 単独投与による ALT および AFP 低下効果は、わが国から報告がなされている^{20,21}。

HALT-C 試験の結果は、観察期間を延長することにより肝硬変に限れば海外においても IFN 少量維持療法の発癌抑制効果が証明されたと理解できるが、非肝硬変症例を含めた全症例では明らかではなく、また Peg-IFN 少量維持療法の肝発癌抑制効果は 4 年以上経過しないと現れないことを示唆している。一方わが国では、先に述べたように IFN 治療によって SVR が得られなくとも ALT 値の持続正常化によって肝癌発生が有意に低下することが確認されており、Peg-IFN α -2a 単独療法の多施設共同研究では非肝硬変症例を含めても、またより短期の観察期間でも発癌抑制効果は有意であった。このように HALT-C 試験の結果とわが国における知見は解離しているが、その理由として、従来から、前者における対象の平均年齢が 52 歳とわが国における C 型慢性肝炎患者の平均年齢より若年であり、全体の発癌率も低率であることが指摘されてきた。C 型慢性肝炎においては肝線維化が同程度であっても高齢者の方が若年者に比し明らかに発癌リスクが高い一方、肝硬変では発癌リスクに年齢による有意な差がないことがわが国の Asahina さんにより報告されており¹⁷、わが国と米国における C 型肝炎患者の年齢と発癌リスクの差が HALT-C 試験における非肝硬変例の結果に影響している可能性は否定できない。さらに、HALT-C 試験のコホートからは相

当数の死亡または肝移植イベントが発生しており⁵⁰、その頻度が非肝硬変群において Peg-IFN 少量維持療法の有無によって有意に異なることも明らかとなっている。これら死亡または肝移植イベントは発癌のリスク解析においてバイアスを生む原因となる。以上より、HALT-C 試験の結果の解釈には一定の注意が必要である。

(8) 高齢者における IFN 単独療法の発癌抑制効果

上述のように、わが国の C 型肝炎患者の年齢は欧米に比して高齢であり、高齢者では他の発癌リスクを補正しても発癌リスクが高い¹⁷⁾。また高齢者でも SVR によって肝発癌は有意に抑制されるものの、非高齢者に比べて SVR が得られない症例や副作用による中止例が多い¹⁷⁾。このような治療効果や副作用の観点から、わが国では高齢者に対し、ウイルス駆除目的ではなく肝炎の沈静化による肝発癌抑制をめざした IFN 単独長期療法が広く行われている。

高齢者における IFN の発癌抑制効果について、Arase らは 60 歳以上の C 型慢性肝炎または肝硬変患者 120 例に対して天然型 IFN α 3MU 週 3 回投与を平均 2.47 年施行し、年齢と性別をマッチさせた 240 例の非 IFN 投与群と比較した。その結果 10 年発癌率は IFN 治療群 17.3%、非 IFN 治療群 32.8% で、発癌の相対危険度は 0.3 であったとしている³⁸⁾。とくに、IFN 治療群では有意に AFP が低下し、AFP が 10 ng/ml 未満の症例では発癌が少なかった。また、Nomura らも 60 歳以上の HCV ゲノタイプ 1 型患者 44 例を対象とし、天然型 IFN 3MU 週 3 回投与を 3 年間行い、年齢、性別、肝組織所見をマッチさせた 44 例の非 IFN 治療例と比較した結果、累積発癌率は有意に IFN 治療群において低いことを報告している⁵⁹⁾。

【Recommendation】

- 1) IFN 治療により HCV が排除されると肝発癌リスクは低下する。
- 2) HCV が排除されなくても、天然型 IFN α 長期療法または Peg-IFN α -2a 単独長期療法により ALT または AFP が低下した症例では発癌リスクの低下が期待できる。
- (9) IFN による肝細胞癌再発抑制効果

IFN は未だ発癌していない C 型慢性肝炎・肝硬変例に対して、発癌抑制を目的として投与されるだけでなく、既に肝細胞癌を発症した症例に対しても、肝癌の局所根治が得られた症例に対して再発抑制、生存率の改善をめざして投与される。Shiratori らはエタノール局注療法で根治した肝細胞癌症例を IFN48 週治療群と非治療群に無作為割付けし、その再発率と予後を検討した⁵⁶⁾。それによると 1 回目再発は両群間で差がなかったが、2 回目以降の肝癌再発は有意に IFN 治療群で低く生命予後も良好であったことを報告し、肝細胞癌根治後における IFN 療法の有用性を示した。また、Sakaguchi および Kudo らは局所根治が得られた肝細胞癌症例 127 例に対して IFN α -2b または Peg-IFN α -2a による少量長期療法を行い、性別・年齢・血小板数をマッチさせた非 IFN 投与例と比較した結果、初回を除いた 2 回目以降の再発率の有意な低下と生存率の改善を示し、生存に対するリスク比は 0.21 と報告した^{57,58)}。また、肝動脈塞栓術やラジオ波焼灼術後にリバビリン併用 IFN 治療を行い、半数にウイルス駆除が得られ、再発抑制や生存率向上が認められたとの報告もある⁵⁹⁾。

【Recommendation】

肝細胞癌根治後の IFN 治療により肝細胞癌の再発抑制と生命予後の改善が期待できる。

- (10) SVR が得られた後のフォローアップの必要性

SVR は IFN 治療終了後 24 週時点における HCV RNA の陰性化と定義される (p393「資料3 ウイルス学的反応の定義」参照)。SVR 例における HCV RNA の陰性化は通常持続的であり、リバビリン併用療法による SVR 例の持続陰性化率は、平均 5.6 年 (1 年～8.3 年) の経過観察において 99%～100% と報告されている^{60,61)}。一方、2000 年より以前に行われた検討では HCV RNA の持続陰性化率は 96%～98% と報告されやや低率であった^{62)～66)}。その要因として、これらの検討では IFN 単独療法が主体であったことや、当時は HCV RNA の検出感度が低く SVR 判定に偽陽性が存在したことが考えられる。

先に述べたように、SVR が達成されると HCV RNA の持続陰性化が得られ、C 型肝炎からの発癌リスクは有意に低下する^{6)～8)45)46)}。しかしその一方で、SVR 達成例においても経過観察中に肝癌を発症することが報告されている。SVR 後の肝発癌に関してはわが国からの報告が多く^{8)17)46)67)～71)}、平均観察期間 3.3 年～8.0 年における発癌率は 0.9%～4.2% と報告され、発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが挙げられている。SVR が得られてから発癌までの期間の多くは 10 年以内であるが、10 年以上経過した後に発癌した症

例の報告も散見される。従って、SVR後における肝発癌のスクリーニング期間については、未だ一定の見解はないが、症例毎の発癌リスク要因に応じて、SVR後5～10年間は肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

【Recommendation】

ウイルス学的著効後の発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが挙げられ、これらのリスク因子に応じて著効後も肝癌のスクリーニングを継続する必要がある。

2 治療薬—リバビリン (ribavirin)

リバビリンは、グアノシンと化学構造が類似したプリンヌクレオシドアナログで、RNAおよびDNAウイルスに幅広い抗ウイルス活性を示す⁷²⁾。リバビリンの作用機序として、Th1優位の免疫誘導作用、ウイルスの変異誘導、RNAポリメラーゼの抑制、細胞内GTPの枯渇作用などが推察されている⁷³⁾。C型慢性肝炎に対するリバビリンの単独投与では、ALT改善効果はあるものの、HCV RNA量の低下や肝組織の改善効果は認められない^{74)~76)}。しかし、IFN α -2bとリバビリンの併用投与は、IFN α -2b単独投与よりもウイルス排除効果およびALT改善効果が優れている⁷⁷⁾。

リバビリンは主にPEG化IFN製剤であるPeg-IFN α -2aまたはPeg-IFN α -2bとの併用で用いられる。Peg-IFN+リバビリン併用療法ではPeg-IFN単独療法と比べ、より高率に治療終了時のHCV RNA陰性化が得られるが、最も重要な点はリバビリン併用により治療終了後の再燃率が著明に低下することである⁷⁸⁾⁷⁹⁾。現在、国内ではPeg-IFN製剤の他に、通常型IFNであるIFN α -2b、IFN β との併用が可能である。リバビリンの一日投与量は、投与開始前のHbが14 g/dl以上の場合、体重60 kg以下では600 mg、61～80 kgで800 mg、80 kg超では1,000 mgである⁸⁰⁾⁸¹⁾。

(1) 治療成績

Peg-IFNとリバビリン併用療法の有効性は2つの国内第三相臨床試験で報告されている⁸²⁾⁸³⁾。国内臨床研究では、ゲノタイプ1b型・高ウイルス量(>100 KIU/ml)症例に対するPeg-IFN α -2b+リバビリン併用48週治療のSVR率は48% (121/254)であり、Peg-IFN α -2a+リバビリン併用48週治療のSVR率は59% (57/96)である⁸³⁾⁸⁴⁾。一方、ゲノタイプ1b型・高ウイルス量症例以外では、Peg-IFN α -2b+リバビリン併用24週投与により、89% (40/45)と高いSVR率が得られている⁸⁵⁾。

(2) 副作用

リバビリンは1日2回、朝・夕食後に経口投与する。内服1～2時間で血中濃度は最大となり、連日投与では血中濃度が平衡化されるのに約4～8週を要する。リバビリンには蓄積性があり、肝臓内、赤血球内、筋肉内に長期間残存する。排泄は主に腎臓で行われるため、腎疾患や腎機能障害のある患者に対しては慎重に投与する必要がある。クレアチニン・クリアランスが50 ml/min以下の症例では禁忌である。また、透析ではリバビリンを除去できないことから、透析中の腎不全患者には原則禁忌となっている。

リバビリンの主な副作用は溶血性貧血であり、貧血を有する患者や心疾患(心筋梗塞、心不全、不整脈など)を有する患者では適応を慎重に検討する必要がある。Peg-IFN α -2b+リバビリン併用療法の国内臨床試験では、貧血による副作用のため、20%の症例でリバビリンの減量が、8～11%の症例で治療の中断が必要であった。投与開始前のHb濃度14 g/dl未満、好中球数2,000/ μ lあるいは血小板数12万/ μ l未満の患者、および女性では薬剤の減量を要する頻度が高くなる。特に、65歳以上でHb13 g/dl以下の症例では、80%でPeg-IFNないしリバビリンの減量が必要であった。治療開始2週後にHbが2 g/dl以上減少した症例では貧血による治療中止率が高いため、この時点でリバビリンを200 mg減量することが提唱されている⁸⁶⁾。投与中にHb低下がみられた場合のリバビリンの減量・中止基準(心疾患のない症例)は、Hbが10 g/dl未満で200 mg (1,000 mg投与例は400 mg)減量、8.5 g/dl未満で中止となっている⁸⁰⁾⁸¹⁾。なお、国内臨床試験の成績では、Peg-IFNとリバビリンの減量が不要であった場合のSVR率は62.5%であったのに対し、Peg-IFNあるいはリバビリンの減量・休薬を必要とした場合のSVR率は45.7～53.3%、薬剤の投与中止に至った場合のSVR率は19.2%と低下していた⁸³⁾。したがって、SVRを得るためには、Hbの低下を適切に管理しつつ、治療を最後まで中止せず完遂させること、およびなるべく薬剤の減量・休薬を避けることが重要である(p370「初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量、(1) Peg-IFN+リバビリン併用療法、C. 薬剤投与量と治療効果」参照)。

Peg-IFN + リバビリン併用療法中の高度貧血に 20 番染色体上の inosinetriphosphatase (ITPA) 遺伝子とその近傍の SNPs (rs7270101, rs1127354) が関与することが明らかにされている^{87,88)}。ITPA 遺伝子多型 (rs1127354) の CC ゲノタイプ (major-homo) では CA + AA ゲノタイプに比較し、治療開始後の Hb 値の低下がより顕著であり、CC ゲノタイプはリバビリン減量に寄与する独立因子であった⁸⁹⁾。したがって、CC ゲノタイプの Hb 低値例では治療中の貧血の進行に注意を要する。

その他のリバビリンに関する副作用として、リンパ球減少、高尿酸血症、痒疹感、皮疹、咳嗽、鼻閉などがある。また、リバビリンは動物実験において催奇形性が報告されており、妊娠中ないし妊娠している可能性のある女性患者、授乳中の女性患者に対しての投与は禁忌である。また、精液中への移行も否定できないことから、妊娠する可能性のある女性、およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して投与する場合は治療中および治療終了後 6 カ月間避妊を指示する必要がある。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN + リバビリン併用療法では、Peg-IFN 単独療法と比べ、より高率に治療終了時の HCV RNA 陰性化が得られ、治療終了後の再燃率も著明に低下する。
- 2) リバビリンの主な副作用は溶血性貧血であり、貧血を有する患者や心疾患を有する患者では適応を慎重に検討する必要がある。
- 3) SVR を得るためには、Hb の低下を適切に管理しつつ、治療を最後まで中止せず完遂させること、およびなるべく薬剤の減量・休薬を避けることが重要である。
- 4) Peg-IFN + リバビリン併用療法中の高度貧血に inosinetriphosphatase (ITPA) 遺伝子の SNPs (rs7270101, rs1127354) が関与する。
- 5) 催奇形性の懸念があることから、妊娠中・授乳中の女性患者に対しての投与は禁忌である。また、妊娠する可能性のある女性、およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合は避妊を指示する必要がある。

3 治療薬—テラプレビル (telaprevir)

テラプレビルは、 α -ketoamide 系列の最適化により見出された経口投与可能な抗ウイルス薬である⁹⁰⁾。プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルは、HCV の増殖に重要な役割を果たしている HCV 遺伝子非構造蛋白である 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⁹¹⁾。特にゲノタイプ 1 型の HCV に対するウイルス増殖抑制作用が強い。テラプレビルは、ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量 (5.0 LogIU/ml 以上) の C 型慢性肝炎の治療に対して Peg-IFN とリバビリンとの併用療法として 2011 年 9 月日本で薬事承認された。

(1) 治療成績

A. 初回治療例

テラプレビル + Peg-IFN α -2b + リバビリン 3 剤併用療法の治療期間は 24 週であり、はじめの 12 週は 3 剤併用を行い、その後の 12 週は Peg-IFN α -2b + リバビリンの 2 剤を併用する。日本で行われた IFN 初回投与例に対する 3 剤併用療法 24 週投与の第 III 相試験 (対象年齢 65 歳以下) では、SVR 率は 73% (92/126 例) であり、対照群である Peg-IFN α -2b + リバビリン 2 剤併用療法 48 週 (49% ; 31/63 例) よりも有意に高率であった (表 1)¹¹⁾。また再燃は 17% (21/126 例)、breakthrough は 3% (4/126 例)、無効は 1% (1/126 例) であった。性別・開始時のウイルス量は SVR に対して関連はなかったが、50 歳未満では 50 歳以上よりも SVR 率は高かった (85% vs. 67%, $P=0.034$)。

薬剤アドヒアランスから治療効果をみると、3 剤とも中止がなかった例の SVR 率は 84% (66/79 例)、テラプレビルのみ中止例では 60% (12/20 例)、3 剤中止例では 52% (14/27 例) であった。またテラプレビルのアドヒアランス 60% 以上で SVR 率 79% (85/108 例) と高率であったが、アドヒアランス 60% 未満では SVR 率 39% (7/18 例) であった。Peg-IFN α -2b のアドヒアランスは 80% 以上で SVR 率 84% (68/81 例) と高率であり、アドヒアランス 80% 以下では SVR 率 60% 以下であった。リバビリンは、アドヒアランス 80% 以上では SVR 率 93% (13/14 例) と高率であり、アドヒアランスの低下とともに SVR 率も低下するが、アドヒアランス 20% 未満でも 53% (8/15 例) であった。

ウイルス動態からみるとRVR達成例のSVR率は75% (81/108例)、非達成例では61% (11/18例)であった。またeRVR達成例のSVR率は80% (70/88例)、非達成例では58% (22/38例)であった(表2)(RVR, eRVRについてはp393「資料3 ウイルス学的反応の定義」参照)。

B. 前治療再燃例、無効例

日本で行われた前治療再燃例・無効例に対する3剤併用療法24週投与の成績では、前治療再燃例・無効例におけるSVR率はそれぞれ88% (96/109例)、34% (11/32例)であった(表3)⁹⁾。性別、年齢、開始時のウイルス量はSVRに関連がなかった。薬剤アドヒアランスから治療効果をみると、前治療再燃例ではテラプレビルが40%以上投与された場合、91% (93/102例)のSVR率であり、40%未満では43% (3/7例)であった。前治療無効例ではテラプレビルが80%以上投与された場合でも40% (10/25例)のSVR率であり、60~80%の場合は17% (1/6例)であった。Peg-IFN α -2bのアドヒアランスについては、前治療再燃例では40%以上でSVR率80%以上であったが、前治療無効例では80%以上の症例でのみSVR例(48% ; 11/23例)が認められた。リバビリンのアドヒアランスは前治療再燃例では20%以上でもSVR率85%以上と高率であったが、前治療無効例では40-80%のアドヒアランスで33-38%のSVR率であった。

ウイルス動態からみると再燃例におけるSVR率はRVR達成例92% (90/98例)、非達成例55% (6/11例)であり、前治療無効例ではRVR達成例39% (9/23例)、非達成例22% (2/9例)であった。eRVRでみると、前治療再燃例でのSVR率はeRVR達成例96% (84/88例)・非達成例57% (12/21例)、前治療無効例ではeRVR達成例47% (9/19例)・非達成例では15% (2/13例)であった(表2)。

【Recommendation】

- 1) IFN初回投与例に対するテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法24週投与でのSVR率は73%であり、対照群であるPeg-IFN α -2b+リバビリン2剤併用療法48週(49%)よりも有意に高率であった。
- 2) IFN再燃例・無効例に対するテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法24週投与でのSVR率は、それぞれ88%、34%であった。

(2) 副作用

テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法では、Peg-IFN+リバビリン2剤併用療法よりも副作用は増加する。このうち重要な副作用は、皮膚症状と貧血である。

皮膚症状は、85% (226/267例)の患者に発現し、重症度は2剤併用療法よりも高かった。発現時期は投与開始7日目までに56% (150/267例)、28日目までに77% (205/267例)の患者に認められた³²⁾。5% (19/355例)の症例では体表面積の50%を超えて出現した。発熱やリンパ節腫脹などの全身症状を伴う症例が7%に認められ、ステープルス・ジョンソン症候群(SJS)や薬剤性過敏症候群(DIHS)および粘膜症状を伴う多型紅斑など、重篤な皮疹が1.5% (4/267例)に出現した。従って、皮膚症状に対しては厳重な注意が必要である。皮膚症状に対する処置は皮膚科医との連携のもと、その程度に応じてステロイド剤の外用・抗アレルギー剤の内服、さらに重症例ではステロイド剤の全身投与など適切な治療を早期に行う必要がある。多くの症例では、ステロイド剤の外用、抗アレルギー剤の内服で管理可能である。ただし、皮膚症状が出現した際には肝臓専門医が自ら処置を行うのではなく、軽微なものであっても必ず皮膚科専門医の診察を依頼し、重症化の可能性や外用薬・内服薬など皮膚症状の治療方針について指示を仰ぐべきであり、その後も十分な連携が必要である。テラプレビル投与継続の可否に関しても治療効果と副作用を考慮し、皮膚科医との連携のもと決定する必要がある。

貧血はPeg-IFN+リバビリン2剤併用療法でも重要な副作用の一つであり、ITPA遺伝子のSNP(rs1127354)が治療中のHb値の低下に密接に関係する^{37,38,39)}。テラプレビルを併用した3剤併用療法の場合は2剤併用療法よりもさらに貧血の進行が強い。初回治療例を対象とした国内臨床試験では、Grade 1の貧血(Hb 9.5~11.0 g/dl)はテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用、Peg-IFN+リバビリン2剤併用それぞれにおいて39.7%、50.8%の頻度で出現したが、Grade 2(Hb 8.0~9.5 g/dl)はそれぞれ27.0%、17.5%であり、Grade 3(Hb<8.0 g/dl)の貧血は3剤併用群だけにしか出現しなかった¹¹⁾。また3剤併用療法では貧血による治療中止率も高い。

テラプレビルを併用した3剤併用療法でも、2剤併用療法と同じく、ITPA遺伝子がCCゲノタイプの症例ではCA/AAゲノタイプの症例よりも治療開始早期においてHb値の低下は有意に大きく、CCゲノタイプの症例では治

療開始後 4 週目まで急速な Hb 値の低下がみられる⁹⁴⁾。治療開始後 4 週目の時点で Hb 値が 11.0 g/dl 未満に低下することに関係する因子は、女性、BMI < 23、ITPA 遺伝子の CC ゲノタイプ、年齢 50 歳以上であった。また投与中に Hb 値が中止基準である 8.5 g/dl 未満に低下することに関係する因子は体重 60 kg 未満、年齢 61 歳以上であった。このような因子を持った症例では Hb 値の推移に十分注意する必要がある。

貧血の進行に対しては Hb 値を頻回に測定し、リバビリンを早期に減量して対処すべきである。前に述べたように、初回治療例・再燃例に対する国内臨床試験では、治療効果に対するリバビリン減量の影響は比較的小さいことが報告されており⁹⁵⁾、ことに再燃例ではリバビリンを最低 20% 投与していれば 85% 以上の SVR が得られている⁹⁾。

その他注意すべき点として、市販後調査でテラプレビル投与初期に血中クレアチニン増加(腎障害)、高尿酸血症が出現することが明らかになった。多くの症例では投与開始 1 週間以内に出現しており、投与開始直後には血中クレアチニン・尿酸値の上昇に注意が必要である。また、テラプレビルを併用した 3 剤併用療法の国内臨床試験において、肝硬変症例は対象とされておらず、肝硬変への安全性は確認されていない。3 剤併用療法には肝硬変に対する保険適用はないことに留意すべきである。

【Recommendation】

- 1) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では重篤な皮膚症状が生じうる。皮膚症状が出現した際には軽微なものであっても必ず皮膚科専門医の診察を依頼し、重症化の可能性や外用薬・内服薬など皮膚症状の治療方針について指示を仰ぐべきである。テラプレビル投与継続の可否に関しても治療効果と副作用を考慮し、皮膚科医との連携のもとに決定する。
 - 2) 貧血の進行に対しては Hb 値を定期的に測定し、リバビリンの減量により対処する。
 - 3) 投与開始初期に血中クレアチニン・尿酸値が上昇することがある。
 - 4) 肝硬変に対する安全性は確認されておらず、保険適用はない。
- (3) 薬剤相互作用

テラプレビルは薬物代謝酵素 CYP3A4/5 を強力に阻害することから、同じく CYP3A4/5 の基質となる併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また CYP3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用した際にはテラプレビルの血中濃度が低下する可能性がある。このため、多数の薬剤が併用禁忌とされている(表 4)ほか、併用注意薬も多数存在する⁹⁶⁾。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

【Recommendation】

テラプレビルは薬物代謝酵素 CYP3A4/5 を強力に阻害し、またその基質となることから、多くの薬剤が併用禁忌・併用注意とされている。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

(4) 薬剤耐性

テラプレビルの耐性変異 (V36, T54, R155, A156, V170) は単独投与で viral breakthrough になった症例から報告^{97)~99)}されたが、3 剤併用療法のウイルス学的不応例や再燃例からも報告されている⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾。治療中のテラプレビル耐性の出現率は初回治療例で 12%、治療経験例では 22% と報告されている。また viral breakthrough、ウイルス学的不応例や再燃例の 80~90% に耐性ウイルスが検出されるという報告もある¹⁰¹⁾。このような耐性ウイルスはゲノタイプ 1a で 1b よりも高率に出現する。このような耐性ウイルスの多くは治療終了後、時間の経過とともに検出されなくなっていく⁹⁷⁾⁹⁸⁾。

表1 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法の初回治療例に対する治療成績

(SVR率, %) (文献¹⁾より)

	テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3剤併用 24週		Peg-IFN α -2b+ リバビリン 2剤併用 48週		P
	SVR	73.0		49.2	
Relapse	16.7		22.2		
Breakthrough	3.2		1.6		
Non-response	0.8		20.6		<0.0001

表2 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法のRVR・eRVR達成率別にみた治療成績

(SVR率, %) (文献^{2,3)}より)

	RVR		eRVR	
	達成	非達成	達成	非達成
初回治療	75% (81/108)	61% (11/18)	80% (70/88)	58% (22/38)
再燃	92% (90/98)	55% (6/11)	96% (84/88)	57% (12/21)
無効	39% (9/23)	22% (2/9)	47% (9/19)	15% (2/13)

表3 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法の前治療再燃例・無効例に対する治療成績

(SVR率, %) (文献²⁾より)

	前治療再燃例	前治療無効例
SVR	88.1	34.4
Relapse	7.3	40.6
Breakthrough	0.9	18.8
Non-response	0.9	6.3

表 4 テラプレビルとの併用禁忌薬及び主な商品名 (文献²⁵⁾より)

併用禁忌薬	主な商品名
キニジン硫酸塩水和物	硫酸キニジン
ベプリジル塩酸塩水和物	ベプリコール
フレカイニド酢酸塩	タンボコール
プロパフェノン塩酸塩	プロノン等
アミオダロン塩酸塩	アンカロン
ビモジド	オーラップ
エルゴタミン酒石酸塩	クリアミン
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	ジヒデルゴット等
エルゴメトリンマレイン酸塩	エルゴメトリンマレイン酸塩
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	メテルギン等
トリアゾラム	ハルシオン等
ロバスタチン/シンバスタチン	リボバス等
アトルバスタチンカルシウム水和物	リビトール, カデュエット
アルフゾシンバルデナフィル塩酸塩水和物	レビトラ
シルデナフィルクエン酸塩 (肺高血圧症を適応とする場合)	レバチオ
タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合)	アドシルカ
プロナンセリン	ロナセン
コルヒチン (肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合)	コルヒチン
リファンピシン	アプテシン, リファジン, リマクタン等

4 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量

難治性であるゲノタイプ1型・高ウイルス量(リアルタイムPCR法で5.0 LogIU/ml以上, HCVコア抗原で300 fmol/l以上)症例に対しては, HCV選択的抗ウイルス剤である酵素阻害剤(プロテアーゼ阻害剤, ポリメラーゼ阻害剤, NS5A阻害剤)をはじめ, 新たなIFN製剤, リバビリンのプロドラッグ, 免疫賦活作用の増強を目的とした薬剤など, 多数の薬剤が開発中であるが, 現在一般臨床で使用できるのは, IFN製剤をプラットフォームにした抗ウイルス療法, 即ち, Peg-IFN(IFN)±リバビリン±テラプレビルである。2004年, わが国においてPeg-IFN+リバビリン併用療法が使用可能となり, Peg-IFNにリバビリンを併用することで治療効果は向上したが, 貧血などの副作用が加わった。その後, 多数例での詳細な検討により, ウイルス因子, 宿主因子ならびに薬剤因子と治療効果や副作用との関係が明らかになり, 現在, Peg-IFN+リバビリン併用療法では, 従来のウイルスゲノタイプ・ウイルス量に従った画一的な治療から, 治療への反応性に合わせて治療期間を変更するレスポンスガイドセラピー(response-guided therapy)を中心に, 個々の患者における治療の最適化が図られるようになった。また, 2009年には, うつ症状などの副作用が少なく, 比較的安全性が高いIFNβ+リバビリン併用療法も保険適用となった。

2011年にはわが国においてテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法が使用可能となった。Peg-IFN+リバビリンにテラプレビルを併用することで, 治療効果は向上し, さらに治療期間も48週(72週)から24週に短縮されたが, 高度の貧血ならびに重篤な皮膚病変などの副作用が加わった。また, わが国で行われたテラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン3剤併用療法の臨床試験では, 65歳以下, 血小板数10万/μl以上の症例が対象であったため, 発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例における治療効果ならびに副作用については今後科学的根拠の集積が必要である。

また, 現在, 治療開始前に効果を予測する指標としてIL28BのSNP, HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異が重要であることが広く認識されている。したがって, 保険適用にはなっていないものの, 可能であれば, 治療前にIL28BのSNP測定, HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異測定を行った上で, 抗ウイルス療法の適応を決めることが望ましい。IL28B, HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異の測定は外注により検査可能である(p394「資料4 HCVについての外注検査」参照)。

(1) Peg-IFN+リバビリン併用療法

A. 治療開始前の因子による治療効果予測

Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果を治療開始前に予測するための因子は、宿主側の因子、ウイルス側の因子に分けられる。宿主側因子としてはまず、宿主遺伝子の IL28B SNP の測定が有用である。rs8099917 においてマイナーアレルの G を有する患者群 (TG/GG) は、G を持たないメジャーアレルの患者群 (TT) に比し、Peg-IFN+リバビリン併用療法に抵抗性であることがわかっている^{102)~104)}。その他、年齢、線維化の程度が抗ウイルス効果の予測因子となる¹⁰⁵⁾。非高齢あるいは線維化非進展例の SVR 率は比較的高率であり、高齢あるいは線維化進展例の SVR 率は総じて低い。また、高齢者の中でも、特に高齢女性での SVR 率が低いことが知られている¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾。

一方、ウイルス側因子では、HCV core 領域の 70 番・91 番のアミノ酸変異¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾、HCV NS5A 領域 (IFN 感受性領域、interferon sensitivity determining region : ISDR) のアミノ酸変異^{110)~112)}が、独立因子として Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果に関係する。HCV core 領域の 70 番アミノ酸が野生型の症例、また HCV NS5A 領域に変異が多い症例ほど Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果が高い。HCV NS5A 領域の ISDR 以外のアミノ酸変異 (IFN/RBV resistance-determining region : IRRDR) も同療法の治療効果に関与することが知られている¹¹³⁾。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療開始前には、宿主側因子として IL28B SNP、年齢、線維化の程度などが抗ウイルス効果予測因子となる。ウイルス側因子では、HCV core 領域の 70 番・91 番のアミノ酸変異、HCV NS5A 領域のアミノ酸変異が、独立因子として Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果に関係する。
- 2) 可能であれば、IL28B SNP、HCV core 領域・NS5A 領域のアミノ酸変異を測定し、治療効果をより正確に予測することが望ましい。ただし、これらの測定は外注検査により可能ではあるが、保険適用外である。

B. 治療開始後の反応性による治療効果予測 ～レスポンスガイドセラピーと治療中止基準～

Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療開始後には、個々の症例における治療への反応性、即ち、HCV RNA dynamics が、SVR に対する良好な指標となる¹¹⁴⁾。Peg-IFN+RBV 併用療法では、耐性変異ウイルス出現のリスクが低い。ため、まず治療を導入し、その上で治療への反応性を指標として治療方針を立てることが可能であり、かつ有用である (レスポンスガイドセラピー)。また、Peg-IFN+リバビリン併用療法は患者に対する身体的・経済的負担が大きいため、HCV RNA 量の減少率が極めて不良であり SVR が望めない症例では、治療中止基準を考慮して SVR を目指した抗ウイルス療法を早期に終了することが推奨される。

Peg-IFN+RBV 併用療法 (48 週投与) の国内臨床試験では amplicor 法で HCV RNA が測定されているが、投与開始後 12 週までに HCV RNA が陰性化した症例の 7 割以上において SVR が得られた反面、12 週以降の陰性化例では SVR は低率となり、24 週で HCV RNA が陰性化しない症例では SVR を認めなかった⁸²⁾⁸³⁾。海外の臨床試験においても、特に治療開始後 12 週での EVR (early viral response : p393「ウイルス学的反応の定義」参照)、すなわち HCV RNA 陰性化 (complete EVR) ないし 2 log 以上の減少 (partial EVR) が SVR 率に密接に関与することが報告された¹¹⁵⁾。これを受けて米国肝臓学会 (AASLD) のガイドラインでは、ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量に対する Peg-IFN+リバビリン併用療法 (48 週) において、12 週で HCV RNA 量が 2 log 以上減少しない症例は治療中止を検討するよう推奨している¹¹⁶⁾。また 12 週で HCV RNA の陰性化が得られない症例では、24 週の HCV RNA が陽性であれば治療を終了すべきであるとしている¹¹⁶⁾。

一方、HCV RNA が 13~24 週に陰性化する症例に対しては、治療期間を 72 週まで延長投与することにより、SVR 率が向上することが明らかとなっている^{117)~120)}。さらに real-time PCR 法で HCV RNA が 24 週以降 36 週までに陰性化した群においても SVR が得られることから、わが国では、HCV RNA の陰性化が 13~36 週までに得られた症例に対しては、72 週の延長投与が推奨されている。また、延長投与は、特に HCV core 領域の 70 番・91 番のアミノ酸が変異型、HCV NS5A 領域の ISDR が野生型である群において有用であったとの報告もある¹²¹⁾。なお、治療開始 9 週から 12 週に HCV RNA が陰性化した線維化進展例や高齢女性では、投与を 48 週で終了すると再燃率が高い。したがってこうした症例では、保険適用はないものの、72 週延長投与も選択肢と考えられる¹²²⁾。

近年、real-time PCR 法により幅広い HCV RNA 量測定が可能になり、個々の症例における治療への反応性を、治療開始 12 週よりも早期の HCV RNA 量減少率で評価できる可能性が示唆されている。すなわち、レスポンスガイ

ドセラビーを施行した Peg-IFN+リバビリン併用療法における SVR 率を、治療開始 4 週時点での HCV RNA 減少率別にみると、HCV RNA 減少が 1 log 未満、1~2 log、2~3 log、3~4 log、4 log 以上(ただし HCV RNA 陽性)で SVR 率はそれぞれ 4%、18%、55%、66%、89% となり、HCV RNA が陰性となった症例では 100% の SVR であったと報告され、治療開始 4 週での HCV RNA 減少率と SVR 率の間には、強い相関が認められている ($p < 0.001$) (表 1)¹¹⁴⁾。一方、同療法において、HCV RNA 量低下が治療開始 8 週で 1 log 未満、あるいは 12 週で 2 log 未満の症例では 24 週での HCV RNA 陰性化はみられなかったことから、このような症例では、8 週あるいは 12 週の時点で、少なくとも SVR を目指した抗ウイルス療法は終了することが推奨される (p392「資料 2 治療中止基準」参照)。

しかしその一方で、高齢者や線維化が進行し肝細胞癌発生リスクの高い症例では、SVR ではなく生化学的改善を目指して、Peg-IFN+リバビリン併用療法を中止せず継続することも考慮すべきである。わが国の成績では、ウイルス消失が得られなかった再燃例・無効例における治療終了後 6 か月の ALT 正常化率は、それぞれ 56% (5/9)・62% (8/13) であり、ALT 正常化例では 1 例を除く全例で治療終了後 2 年まで長期の biochemical response が得られたと報告されている¹²¹⁾。したがって、肝細胞癌発生リスクの高い症例に対する併用療法において投与開始 36 週で AST/ALT の正常化が得られている場合、HCV RNA が陽性であっても 48 週まで治療を継続する意義はあると考えられる¹²²⁾。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法の開始後には、HCV RNA 陰性化時期ならびに経時的な HCV RNA 減少率が治療効果を予測する上で有用である。
- 2) 治療開始早期の効果予測として、4 週時の HCV RNA 減少率が SVR に対する良好な指標となる。
- 3) HCV RNA の陰性化が 13~36 週までに得られた症例に対しては 72 週の延長投与が推奨される。また、治療開始 9 週から 12 週に HCV RNA が陰性化した症例でも、線維化進展例や高齢女性では、48 週投与では再燃率が高いため、保険適用外ではあるが、72 週延長投与も選択肢である。
- 4) 治療中止基準：HCV RNA 量低下が治療開始 8 週で 1 log 未満、あるいは 12 週で 2 log 未満の症例では、治療を終了することを検討すべきであり、12 週で 2 log 以上の HCV RNA 量低下を認めた場合も、36 週までに HCV RNA の陰性化がない場合には治療を中止する。
- 5) ただし、肝細胞癌発生リスクが高く、治療開始後 36 週の時点で AST/ALT が正常化した症例では、治療中止基準を満たした場合でも生化学的改善効果を目指して、治療を中止せず 48 週までの継続治療を考慮する。

C. 薬剤投与量と治療効果

海外の臨床試験では、Peg-IFN とリバビリンの投与量が治療効果に影響することが明らかにされている^{115)124)~127)}。Peg-IFN ならびにリバビリンの総投与量がともに予定投与量の 80% 以上であった症例では、それ以外の症例に比べ SVR 率が有意に高く (51% vs. 34%)、減量による治療効果への影響は、治療開始後 12 週以内に減量した症例でも顕著であった²⁴⁾。また、日本では、EVR に有意に関連するのは治療開始後 12 週の Peg-IFN 投与量であり、リバビリン投与量には関連しないことが明らかにされ¹²⁸⁾、Peg-IFN α -2b の平均投与量が 1.2 μ g/kg 未満では、用量依存性に EVR が低率となることが報告された。一方、ウイルス陰性化後の再燃率の抑制に対しては、リバビリン平均投与量が 10 mg/kg/日以上以上の群の再燃率が 13% (12 mg/kg/日以上は 3%) であったのに対し、6 mg/kg/日未満では 50% と高率であり、リバビリン投与量が再燃率と用量依存性に関連することが示されている¹²⁹⁾。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法において、Peg-IFN 投与量が EVR に関連する。Peg-IFN α -2a は投与予定量の 80% 以上の投与量、Peg-IFN α -2b は 1.2 μ g/kg 以上の投与量で開始することが望ましい。
- 2) リバビリン投与量は治療終了後の再燃に関連する。リバビリン予定投与量の 80% 以上の投与、あるいは 10 mg/kg/日以上 (可能であれば 12 mg/kg/日以上) の投与量を維持して治療を完遂することにより、治療終了後の再燃率が低下する。

(2) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法

わが国の臨床試験における IFN 初回投与例に対するテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の SVR 率は 73% (92/126 例) であった (p364「テラプレビル」参照)⁹⁾。前述の Peg-IFN+リバビリン併用療法に比し、テ