

においてSVR率が低率であった(図5)。ウイルス陰性化時期別に標準治療のSVR率をみると、8週以内の早期ウイルス陰性化例においてはSVR率は91.3%と極めて高率であったが、12~20週陰性化例では57.1%、24週以降では0%であり、SVR率はやはりウイルス陰性化時期と密接な関連がみられる。

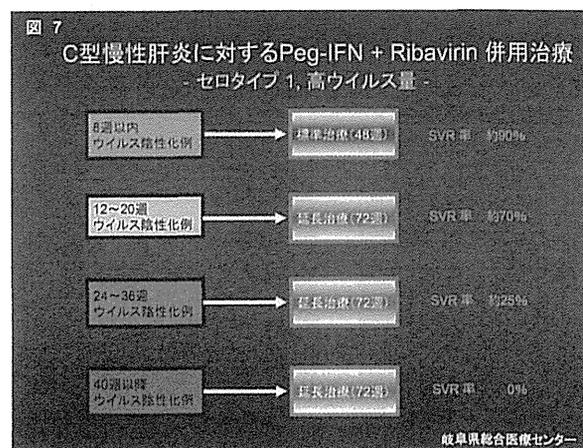
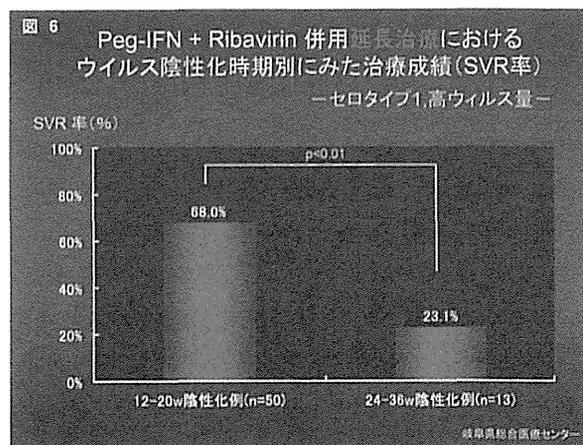
・延長治療(72週)

治療開始後のウイルス陰性化時期が12週以降の症例を中心として、72週の延長治療を施行した。年齢別にSVR率をみると、60歳未満では60.5%、60歳以上では50.0%であり、高齢でもSVR率が改善した。さらに性別でSVR率を検討すると、男性では60歳未満69.2%、60歳以上50.0%、女性では60歳未満56.0%、60歳以上では50.0%であり、高齢女性においても標準治療に比してSVR率が改善した。またウイルス陰性化時期別に延長治

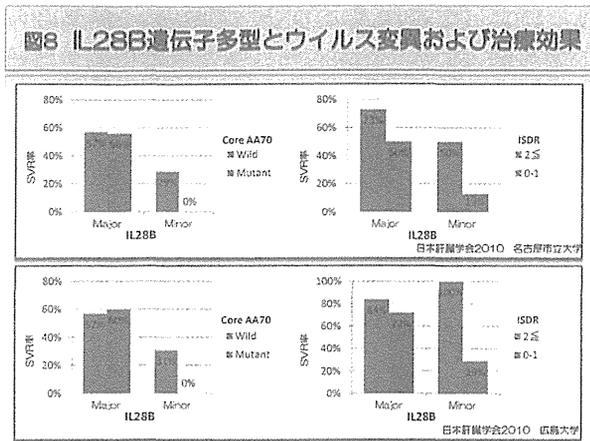
療のSVR率をみると、12~20週以内ウイルス陰性化例では68.0%、24~36週陰性化例では23.1%、40週以降陰性化例では0%であり、延長治療ではとくにウイルス陰性化時期が12~36週の症例において標準治療に比してSVR率の向上が認められた(図6)。このようにセロタイプ1、高ウイルス量症例では、8週以内の早期ウイルス陰性化例は標準治療で極めて良好なSVR率(約90%)が得られ、また12~20週陰性化例では延長治療(72週)によってSVR率の向上(約70%)が認められた。しかしながら24~36週陰性化例では延長治療を行ってもSVR率は低率(約25%)にとどまり、40~48週陰性化例では延長治療でもSVRは得られなかった(図7)。

3) IFN治療効果に影響を及ぼす因子

IFN治療効果に影響を及ぼす因子としては、すでに述べたように患者側因子(年齢、性)、ウイ



ルス側因子（セロタイプ、ウイルス量）、治療側因子（治療期間、薬剤の服薬率）などが挙げられるが、さらに最近ではウイルス側因子（Core70やCore91の変異、ISDRの変異数）、遺伝子多型の面からIL28Bが重要視されてきている。IL28BがTTであるmajor type（日本人では約75%）、Core70が野生型やISDRの変異数が多い症例においては、インターフェロン治療によるSVR率が高いことが明らかにされている（図8）。



SVR率は初回治療例で73.0%、前治療再燃例で88.1%、前治療無効例で34.4%であり、ヘモグロビン低下、皮膚症状（発疹）、消化器症状などの副作用はあるものの、そのSVR率は著明に向上（特に前治療再燃例）した。この結果から、最近の治療ガイドラインにおいて初回治療ではセロタイプ1型、高ウイルス量症例に対しては第一選択となり、再治療ではセロタイプ1型症例はウイルス量にかかわらず第一選択となった（表2、表3）。

表 2

C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2	
ウイルス量	高ウイルス量 5.0 Log IU/mL以上 300fmol/L以上 1Meq/mL以上	※ Peg-IFNα2b:Peg-Intron (24週間) + Ribavirin:Rebetol (24週間) + Telaprevir;Telaviv (12週間)	※ Peg-IFNα2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間) ※ IFNβ:Feron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
	低ウイルス量 5.0 Log IU/mL未満 300fmol/L未満 1Meq/mL未満	※ IFN単独療法(24週間) ※ PegIFNα-2a単独療法 (24~48週間)	※ IFN単独療法(8~24週間) ※ PegIFNα-2a単独療法 (24~48週間)

※ Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子であるIL28Bの遺伝子多型及びウイルス側の因子である遺伝子変異(ISDR及びCore領域aa70)等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。
 ※年齢、Hb値、性別を考慮して、Telaprevirを含む3剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+Ribavirin併用療法を選択する。
 ※ Genotype 1, 2と1つづつ併-うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFNα+Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
平成20年度厚生労働省科学研究費助成事業戦略的推進研究等研究費助成事業(研究費助成) 慢性肝炎診療に関する最新の治療法の標準化を目的とする研究 慢性肝炎診療に関する最新の治療法の標準化を目的とする研究 慢性肝炎診療に関する最新の治療法の標準化を目的とする研究

2. ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル 3剤併用治療

さらに2012年1月からは、セロタイプ1型の高ウイルス量症例に対しては、Peg-IFN+リバビリン+テラプレビル（Protease Inhibitor）3剤併用治療（24週間）が開始された。

1) わが国における治験成績（図9）

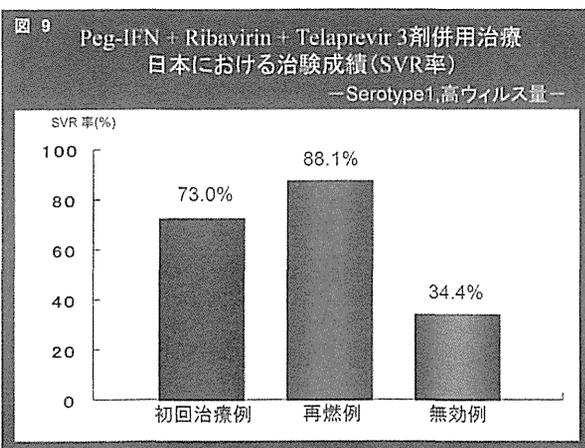


表 3

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
ウイルス量	高ウイルス量 5.0 Log IU/mL以上 300fmol/L以上 1Meq/mL以上	※ Peg-IFNα2b+ Ribavirin(36週間) ※ Peg-IFNα2a+Ribavirin (36週間)
	低ウイルス量 5.0 Log IU/mL未満 300fmol/L未満 1Meq/mL未満	※ IFNβ+Ribavirin (36週間)

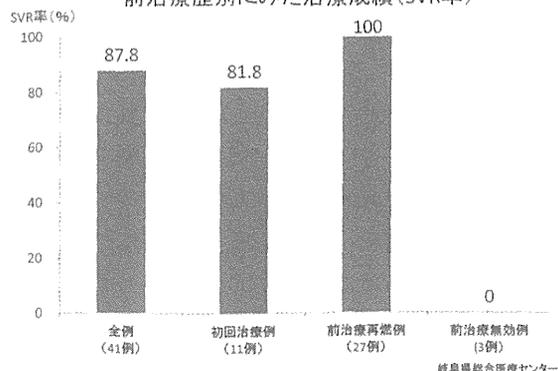
2) 当センターにおける治療成績

3剤併用治療が導入されたのは47例（平均年齢62.4歳；男性25例，女性22例；初回治療15例，前治療再燃28例，前治療無効4例）である。

①ウイルス陰性化時期

累積陰性化率は2週後25.5%、4週後89.4%、8週後100%と早期の抗ウイルス効果は強力であり、年齢（65歳未満と65歳以上）、

図 10 Peg-IFN + Ribavirin + Telaprevir 3剤併用治療における前治療歴別にみた治療成績 (SVR率)



性別, テラプレビルを通常量 (2250mg) で開始した症例と, 減量 (1500mg) 開始した症例で比較しても差はみられなかった。

②治療成績

効果判定可能な41例のSVR率は87.8%であった。治療歴別では初回治療81.8%, 再燃100%, 無効0%であり, とくに再燃例は全例SVRが得られた (図10)。ウイルス陰性化時期別にSVR率をみると, 4週以内陰性化例では91.7%, 8週陰性化例では60.0%であり, 4週以内陰性化例では極めて高率であった。またSVR率はそれぞれ, 年齢別では65歳未満95.5%, 65歳以上78.9%, 性別では男性80.0%, 女性95.2%, テラプレビル開始量別では通常量開始例87.5%, 減量開始例88.2%あり, いずれにおいても差はみられなかった。

このように3剤併用治療では, 4週以内のウイルス陰性化が高率で, 8週後には全例陰性化した。SVR率はとくに前治療再燃例において100%と極めて高率であり, さらに高齢 (65歳以上), 女性, テラプレビル減量開始例でも, 65歳未満, 男性, テラプレビル通常量開始例と比較して早期のウイルス陰性化時期や最終的なSVR率には全く差はみられなかった。

3. ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル3剤併用治療

そして本年1月からは, 最新の治療法として, Peg-IFN+リバビリン+シメプレビル3剤併用治療が登場してきた。シメプレビルはテラプレビル

図 11 Peg-IFN + Ribavirin + Simeprevir 3剤併用治療日本における治療成績 (SVR率)

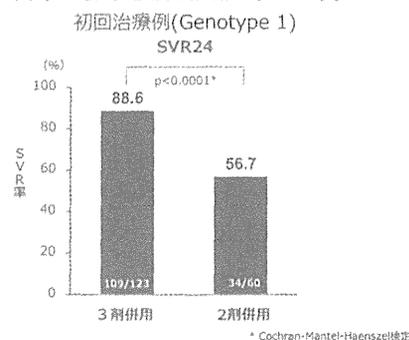
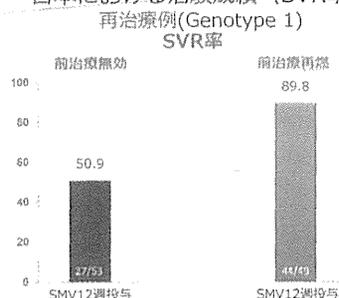


図 12 Peg-IFN + Ribavirin + Simeprevir 3剤併用治療日本における治療成績 (SVR率)



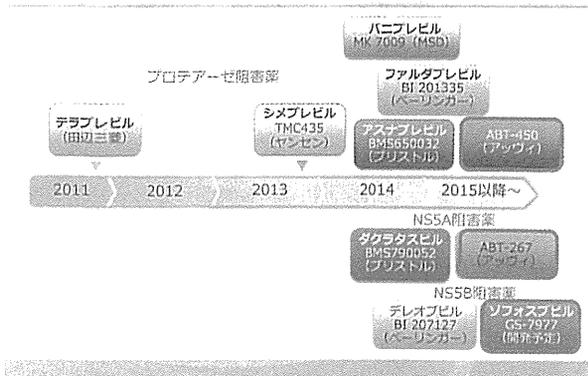
よりはるかに副作用が少なく, 治験の結果では3剤併用治療の副作用は軽度の総ビリルビン濃度上昇を除くと, ほとんどPeg-IFN+リバビリン2剤併用治療と同等のようである。日本における治験の治療成績 (図11, 図12) によると, SVR率は初回治療例で88.6%, 前治療再燃例89.8%, 前治療無効例50.9%であり, とくに初回治療例や前治療再燃例では極めて高率であり, 今後の治療成績が期待される。

4. 今後の治療法

現在もさらなるウイルス排除率の向上と副作用の軽減を目指して, 種々の経口抗ウイルス剤 (DAAs: Protease Inhibitor, Polymerase Inhibitor, NS5A Inhibitor) や, 従来のIFN製剤でみられた副作用がほとんどないPeg-IFN製剤などが開発されてきている (図13)。国内外で経口抗ウイルス剤2剤あるいは3剤併用, 経口抗ウイルス剤2

図 13

国内で開発中の経口抗ウイルス剤 (DAAs)



剤+リバビリン併用, 経口抗ウイルス剤+Peg-IFN+リバビリン併用など多数の治験が進行中であり, 極めて良好なウイルス排除率が得られ, また副作用も軽減してきているようである. 従って近い将来には, IFN free の治療法も可能になるものと思われる.

以前はC型肝炎の治療にかなり難渋してきたが, 抗ウイルス治療薬の進歩によりC型肝炎はまさに克服できる時代を迎えた. また肝炎治療医療費助成制度により治療に対する経済的な負担も大幅に軽減されており, 今後さらに多くのC型肝炎患者さんが積極的に最新の抗ウイルス治療を受けられることが望まれる.

