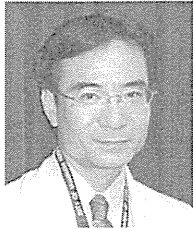


難治例の治療戦略

線維化進展例に対する3剤併用療法

Triple therapy with protease inhibitor in hepatitis C patients with severe fibrosis



坂本 穰(写真) 榎本信幸
Minoru SAKAMOTO¹ and Nobuyuki ENOMOTO²

山梨大学医学部附属病院肝疾患センター¹, 同第一内科²

◎ C型慢性肝炎の治療の最終目的は、肝線維化抑止、すなわち肝硬変への進行予防と肝発癌抑止による生命予後の改善である。このためにはC型肝炎ウイルス(HCV)を排除し、持続感染とこれに伴う慢性炎症を抑制することが必要であり、たとえ線維化進展例であってもウイルスを排除することが望ましい。現在使用可能となったシメプレビル(simeprevir:SMV)は安全性が高く、日本肝臓学会の治療ガイドラインでも、これを用いた3剤併用療法が第一選択として推奨されている。したがって、ペグインターフェロン(PEG-IFN)+リバビリン(RBV)療法が可能と思われる症例では、積極的にSMVを含む3剤併用療法を検討することが必要である。しかし、現在わが国では肝硬変に対する適応がないことや、ウイルス因子や宿主因子からみた治療効果予測も念頭におく必要がある。

Key word : ペグインターフェロン(PEG-IFN), リバビリン(RBV), シメプレビル(SMV), フィブロスキャン, 肝線維化

C型慢性肝炎の治療の最終目的は肝線維化抑止、すなわち肝硬変への進行予防と肝発癌抑止による生命予後の改善である。このためにはC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)を排除し、持続感染とこれに伴う慢性炎症を抑制することが必要である。しかし、HCVはいったん持続感染すると自然排除されることはまれであり、現在これを可能とするのはインターフェロン(interferon:IFN)を中心とした治療法のみであるが、その治療効果はかならずしも十分ではなく、副作用も多かった。しかし、治療法の進歩は著しく、HCVに直接作用する経口薬(direct acting antiviral agent:DAA)が開発され、2011年末からはNS3-4プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル(telaprevir:TVR)、2013年末からは副作用の少ない第二世代のシメプレビル(simeprevir:SMV)が使用可能となり、PEG-IFN、リバビリン(ribavi-

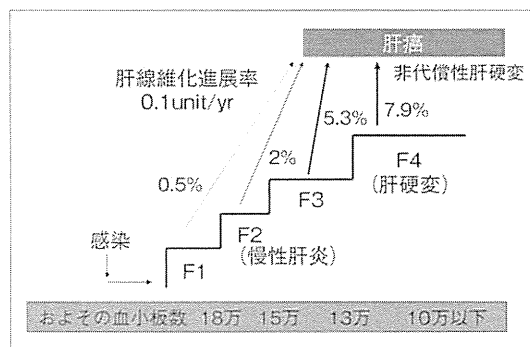


図1 C型肝炎の進展度と血小板数・発癌率

rin:RBV)と併用することで高い治療効果が得られている。一方、HCVを排除することができれば、肝発癌は抑制されることが明らかになっており¹⁾、C型肝炎の治療は究極的には肝発癌抑止のために行われる。

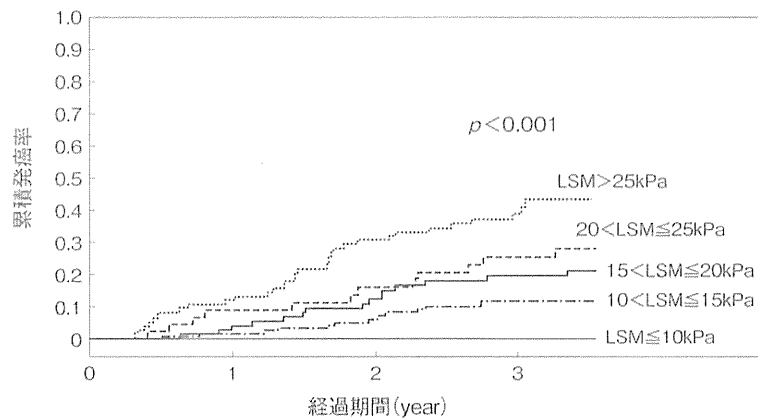


図 2 FibroScan[®]による肝硬度と発癌率³⁾

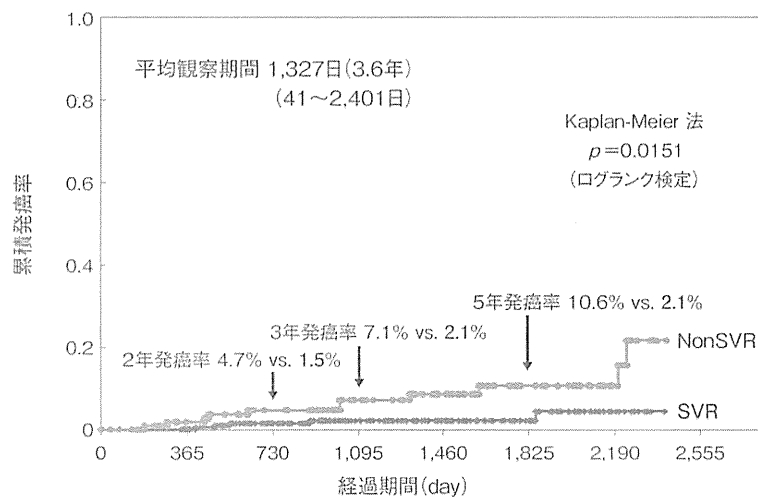


図 3 PEG-IFN+RBV療法後の累積発癌率(山梨大学, $n=384$)

肝線維化と発癌リスク

線維化の進展していないC型慢性肝炎からの発癌は、F1では年率0.5%と低率であるが、肝線維化の進展に伴い、F2では2%、F3では5.3%、肝硬変であるF4に至っては7.9%と高率に発癌することが報告されている²⁾(図1)。一方、血小板数は肝線維化の代用マーカーとして頻用されている。これは肝線維化に伴い、門脈圧が亢進し脾機能が亢進することがもっとも大きい要因と考えられている。すなわち、血小板数は肝線維化が進行とともに減少し、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リスクの指標となる。

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。これは肝線維化と肝硬度が相関することにより肝硬度をせん断の伝達速度を超音波でとらえ、kPa(キロパスカル)という圧力単位で示すものである。著者らのC型肝炎102例の検討では、肝生検組織を基準とするとcut off値はF2:7.6 kPa, F3:11.8 kPa, F4:16.3 kPaであった。Masuzakiらの検討ではこの数値が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ぼ一致し、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³⁾(図2)。また、肝発癌のないC型肝炎を前向きに検討すると、FibroScan[®]による肝硬度

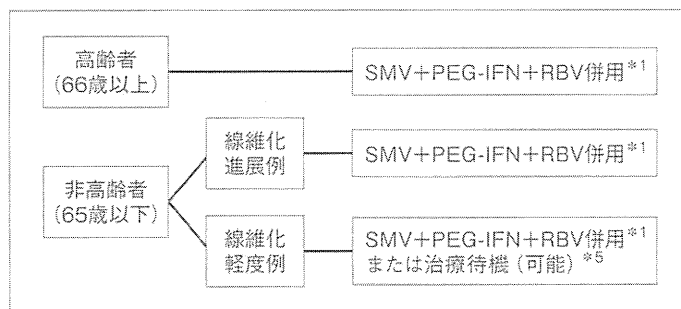


図 4 ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例の治療フローチャート(初回治療)^{*2,*3,*4}

- *1: TVR+PEG-IFN+RBV 併用も使用可能(高齢者では TVR を 1,500 mg/day に減量して投与).
- *2: IL28B 測定が可能であれば参考とする.
- *3: 前治療が PEG-IFN (IFN) 単独治療の場合, あるいは PEG-IFN (IFN) + RBV 併用療法施行例で前治療歴不明の場合は, 初回治療の方針に従う.
- *4: うつ症状合併では IFN-β + RBV 併用も考慮に入れる.
- *5: ALT 値異常例では肝底療法または PEG-IFN (IFN) 少量長期.

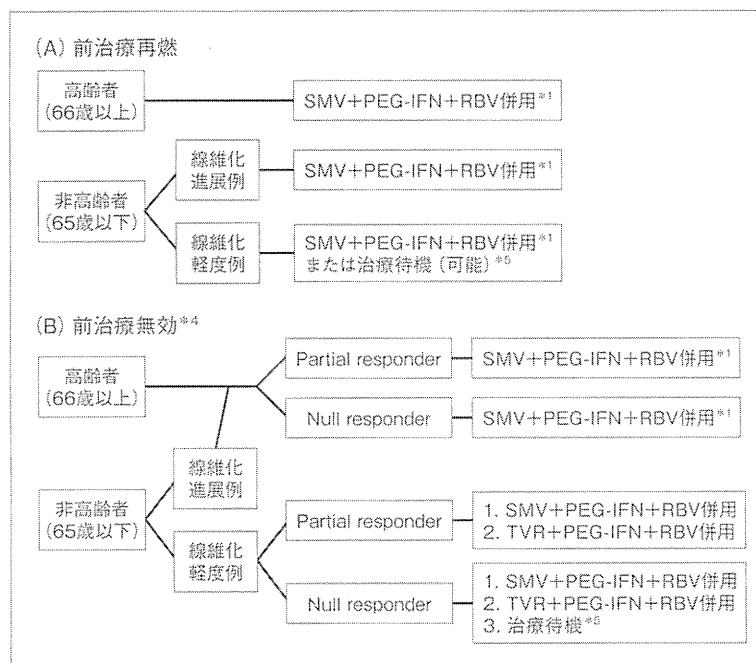


図 5 ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例の治療フローチャート(再治療)^{*2,*3}

- *1: TVR+PEG-IFN+RBV 併用も使用可能(高齢者では TVR を 1,500 mg/day に減量して投与).
- *2: 既治療は, 前治療に PEG-IFN (IFN) + RBV 併用療法を施行していることをさす.
- *3: うつ症状合併では IFN-β + RBV 併用も考慮に入れる.
- *4: 前治療でウイルス陰性化を認めなかった症例(無効例)で, 12 週の HCV-RNA 減少量が不明な場合は null responder の方針に準じる.
- *5: ALT 値異常例では肝底療法または PEG-IFN (IFN) 少量長期.

が多変量解析によっても有用な因子であることが判明した(図3)。

線維化進展例に対するC型肝炎治療

慢性肝炎の線維化進展例は肝発癌の高危険群であるとともに、HCV持続感染による肝の慢性炎症は肝不全への危険も孕んでいる。したがって、線維化進展例でもHCVを排除する必要性は高い。しかし、線維化進展例は高齢者に多く、血小板数をはじめとする汎血球減少により薬剤投与量が限定されること、肝線維化進展例ではIFN抵抗性であること、致死的な副作用が問題となることから、積極的なウイルス排除はかならずしも推奨されてこなかった。とくにTVRは硬度貧血や腎機能障害が問題となり、安全性の問題から治療適応判断には慎重な姿勢が求められてきた。しかし、PEG-IFN+RBV+SMV 3剤併用療法はわが国の臨床試験で、安全面でもPEG-IFN+RBVと比較して副作用率が増加しなかったことが報告されている¹⁾。したがって、日本肝臓学会から出されている、「C型肝炎治療ガイドライン(第2版)」(2013年11月)においても、高齢者(66歳以上)、非高齢者(65歳以下)を問わず、ゲノタイプ1の初回治療例、再治療例のいずれにおいても、3剤併用療法が第一選択として推奨されている(図4、5)⁵⁾。

一方、ゲノタイプ2にはわが国でのSMVの保険適応がないため、PEG-IFN+RBVが第一選択となる。ただし、ゲノタイプ2に対するPEG-

IFN+RBV+TVRの臨床試験が行われ、近い将来認可される可能性が高い。

しかし、肝硬変例では安全性が確立していないことから、わが国ではTVR、SMVいずれも、PEG-IFN+RBV併用療法における保険適応はない。海外でも代償性肝硬変に対する治療の第一選択はPEG-IFN+RBV療法であり⁶⁾、代償性肝硬変497例に、PEG-IFN+RBV+TVR 3剤併用療法を行ったフランスの報告では、40%の症例に重篤な有害事象を認め、敗血症による死亡例もあったことが報告されている⁷⁾。

線維化進展例に対する今後の展望

現在わが国では、肝硬変に対するSMVの保険適応はないが、PEG-IFN+RBV+SMV 3剤併用療法はPEG-IFN+RBV療法と安全性面で劣ることはなく忍容性でも問題ないことが示されている。しかも、その強い抗ウイルス効果によりPEG-IFN+RBV療法よりも治療期間を短縮できる可能性や、IFNやRBVの投与量を減量することも可能と考えられ、慎重な適応判断のうえ、使用可能とも考えられる。

また、3剤併用療法の治療効果はPEG-IFN+RBV療法と関連し、PEG-IFN+RBV 2剤併用療法での再燃・部分著効例は3剤併用療法でも治療効果が高いが、2剤無効症例は3剤併用療法でも治療効果が低い。したがってPEG-IFN+RBV療法の治療効果を、ウイルス因子であるISDR⁸⁾/

サイド メモ 1

ISDR/IRRDR

ISDR(interferon sensitivity determining region)は、IFN単独療法の治療効果と関連するHCVの非構造領域NS5A中の25アミノ酸として見出された。すなわち、この領域内のアミノ酸が野生株に比較して変異が多ければ治療効果が高く、とくにPEG-IFN+RBV療法ではこの領域内に2個以上の変異があれば治療効果が高い。また、IRRDR(interferon/ribavirin resistance determining region)はISDRよりも3'側に存在する領域で、PEG-IFN+RBV療法においてISDRと同様治療効果を密接に関連する。

サイド メモ 2

IL28B遺伝子

IFNの治療効果と関連する宿主因子としてヒト遺伝子の約90万カ所の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)が検討され、19番染色体のIL28B遺伝子近傍に、治療無効に強く関連するSNPが同定された。代表的なSNPであるrs8099917がマイナーアリル(TGあるいはGG)をもつ患者群は、メジャーアリル(TT)をもつ群に比べ有意にPEG-IFN/RBV併用療法が無効であることが報告された。同様の報告がアメリカ・ヨーロッパ・わが国からほぼ同時に報告され、確固たる事実と認められた。

IRRDR^{9,10)}(「サイドメモ1」参照), コアアミノ酸変異¹¹⁾や, 宿主因子である IL28B¹²⁾(「サイドメモ2」参照)より推定し, 3剤併用療法の治療効果を予測することも重要である。すなわち, IFNに感受性が高ければ, 薬剤投与量や治療期間の調整を行うことで安全に3剤併用療法を行うことが可能と考えられるからである。

文献

- 1) Cardoso, A. C. et al. : *J. Hepatol.*, **52** : 652-657, 2010.
- 2) Yoshida, H. et al. : *Ann. Intern. Med.*, **131** : 174-181,

- 1999.
- 3) Masuzaki, R. et al. : *Hepatology*, **49** : 1954-1961, 2009.
- 4) 林 紀夫・他 : 肝臓, **54**(Suppl. 1) : A24, 2013.
- 5) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会(編) : C型肝炎治療ガイドライン(第2版), 2013.
- 6) Abergel, A. et al. : *J. Viral Hepat.*, **13** : 811-820, 2006.
- 7) Hézode, C. et al. : *J. Hepatol.*, **59** : 434-441, 2013.
- 8) Enomoto, N. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **334** : 77-81, 1996.
- 9) El-Shamy, A. et al. : *Hepatology*, **48** : 38-47, 2008.
- 10) Maekawa, S. et al. : *Hepatology*, **56** : 1611-1621, 2012.
- 11) Akuta, N. et al. : *Hepatology*, **52** : 421-429, 2010.
- 12) Tanaka, Y. et al. : *Nat. Genet.*, **41** : 1105-1109, 2009.

* * *

活性酸素

—基礎から病態解明・制御まで

企画 赤池孝章 (東北大学大学院医学系研究科環境保健医学)
末松 誠 (慶應義塾大学医学部医化学)

CONTENTS

はじめに—活性酸素と分子状酸素のバイオセンサーと生体応答

■総論

酸化ストレス応答研究の新展開

■基礎編

Noxによる活性酸素産生機構

酸化ストレス応答キナーゼASK1の機能と疾患へのかかわり

細胞内酸化還元ホメオスタシスと概日リズム

酸化ストレスで活性化する転写ネットワーク

—Nrf2とミトコンドリアとのクロストークを中心に

一酸化窒素 (NO) による細胞死制御

酸化ストレス制御によるレドックスシグナルの維持

—とくに一酸化窒素 (NO) によるシグナル伝達とその制御機構

活性酸素とガス状分子のシグナルネットワーク

酸化ストレスとオートファジー

センサー蛋白質の化学修飾とリン酸化シグナル制御

TRPチャネルを介する酸化ストレスセンシング

—酸化ストレス感受性を有するTRPチャネルの生理学・病理学

活性酸素センサー分子の可逆的酸化によるシグナル伝達の制御

TNF- α によるリン酸化シグナルと酸化ストレスのクロストークと細胞死

がん細胞におけるKeap1-Nrf2制御系の機能と役割

酸化ストレスとプロテアソーム機能制御

時間間制御可能な活性酸素・NOの光制御型ドナー化合物

レドックスメタボロミクス

■疾患病態・臨床編

眼科疾患における酸化ストレス

アミロイドーシスと活性酸素傷害

生殖細胞と酸化ストレス—酸化ストレスと不妊症

代謝シグナルとウイルスRNA核外輸送のクロストーク—インフルエンザウイルスの病原性発現機構

慢性閉塞性肺疾患と酸化・ニトロ化ストレス

肺疾患における酸化ストレス応答—Nrf2を中心に

酸化ストレスによるレドックス恒常性異常と心筋リモデリング

心筋・ミトコンドリアと酸化ストレス

酸化ストレスによる血管内皮機能異常

消化器疾患と酸化ストレス

赤血球造血・鉄代謝と酸化ストレス

慢性腎臓病と酸化ストレス

血液透析における酸化ストレス—新規マーカーとしての酸化型アルブミンの有用性

糖尿病における酸化ストレス制御異常

糖尿病と活性酸素・ERストレス

肝のインスリン抵抗性と小胞体ストレス・酸化ストレス

酸化ストレスとインスリン様活性の相互作用が健康寿命延伸に果たす役割

自然抗体：危険シグナルを感知する正義の味方

細胞死に伴う酸化ストレスの生体恒常性維持における役割

NOと神経変性疾患—ナルコレプシーの発症メカニズムに関する最近の知見

核酸の酸化損傷に起因する神経変性の分子機序—8-オキシグアニンはDNA修復反応に依存して神経変性を引き起こす

炎症・酸化ストレスと発がん—鉄と炎症のあらたなリンク

活性酸素による癌の悪性化進展 (プログレッション)

癌幹細胞における酸化ストレス回避機構



B5判/268頁
定価
(本体5,600円+税)

● 弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社

〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10

TEL. 03-5395-7610
FAX. 03-5395-7611

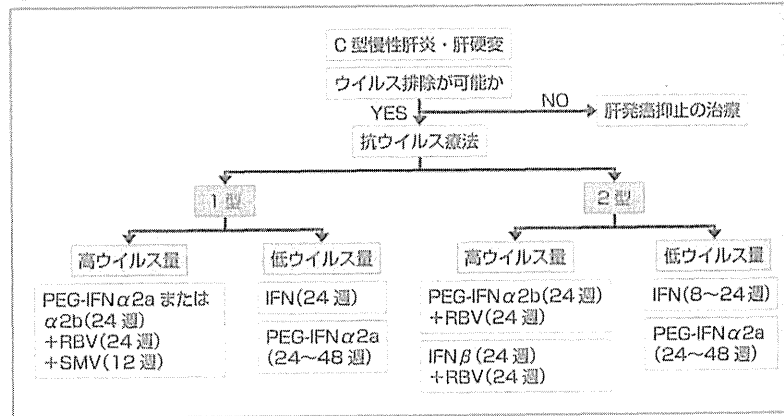
V-2 C型慢性肝炎・C型肝硬変

慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2013(2013)
 C型肝炎治療ガイドライン(第2版)(2013)
 B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン(2013)

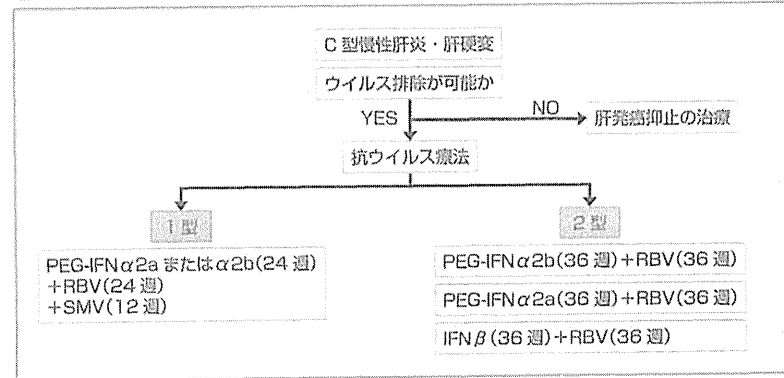
山梨大学医学部附属病院肝疾患センターセンター長・准教授 坂本 稯
 山梨大学大学院医学工学総合研究部内科学講座第1教室(消化器内科)教授 榎本 信幸

アルゴリズム

①C型慢性肝炎・肝硬変の初回治療



②C型慢性肝炎・肝硬変の再治療



PEG-IFN α 2a: ペグインターフェロンアルファ2a, PEG-IFN α 2b: ペグインターフェロンアルファ2b, RBV: リバビリン, SMV: シメプレビル, IFN: インターフェロン, IFN β : インターフェロンベータ

総説

定義

- ①慢性肝炎とは「臨床的には6ヵ月以上の肝機能検査値の異常とウイルス感染が持続する病態」と定義され、組織学的には、門脈域にリンパ球を主体とした細胞浸潤と線維化を認め、肝実質内には種々の程度の肝細胞の変性・壊死所見を認めるものである。
- ②肝硬変とは、慢性肝炎の終末像であり、組織学的には肝全体に及ぶ、進展した肝線維化とこれによる線維性隔壁に囲まれた結節形成(偽小葉)である。慢性肝炎と連続した病態と考えられる。本稿では、代償性肝硬変は慢性肝炎に連続した病態として取り扱う。

診断

C型慢性肝炎の診断は、C型肝炎ウイルス(HCV)の6ヵ月以上の感染と肝機能異常で診断する。通常はHCV抗体でスクリーニングし、陽性ならreal-time PCR法などでHCV RNA陽性によりウイルス血症を確認する。

治療方針

C型肝炎は、高率に肝癌を合併することから、肝発癌リスクを評価することが重要である。そのうえで、ウイルス排除が望める場合は抗ウイルス療法を検討する。

①初回治療: 初回治療では、ウイルス型(ゲノタイプ, セログループ)とウイルス量によって治療方針が異なる。

すなわち1型かつ高ウイルス量(5.0 log/IU, 300 fmol/L, 1 Meq/mL いずれか以上)では、ペグインターフェロン(PEG-IFN) α 2a または α 2b 24週間+リバビリン(RBV) 24週間+シメプレビル(SMV) 12週間が第一選択である。ただし、SMVに代えてテラプレビル(TVR)を使用することも可能である。この場合は副作用を考慮して1500 mg/日に減量して投与する。ただし TVR に併用できる PEG-IFN は PEG-IFN α 2b のみである。2型の高ウイルス量症例は、PEG-IFN α 2b 24週間+RBV 24週間が標準治療であり、うつなどで IFN α 製剤が用いられない場合は IFN β 24週間+RBV 24週間投与を行う。低ウイルス量症例は1型では IFN 単独 24週間または PEG-IFN α 2a 24~48週間、2型では IFN 単独 8~24週間もしくは PEG-IFN α 2a 24~48週間が推奨される。

- ②再治療: 再治療例は、ウイルス量にかかわらず、1型では PEG-IFN α 2a または α 2b 24週間+RBV 24週間+SMV(または TVR) 12週間、2型では PEG-IFN α 2a, PEG-IFN α 2b または IFN β 36週間+RBV 36週間が推奨される。
- ③肝硬変に対する治療: 肝硬変では、ウイルス排除(治癒)が望める場合は IFN 治療を行い、困難な場合は肝発癌予防目的での治療を行う。
- ④ウイルス排除(治癒)を目的とした IFN 治療: 肝硬変への SMV や

肝・胆・膵疾患

TVR 使用は安全性が確立していないため、原則として PEG-IFN+RBV 併用療法を考慮するが、1 型かつ高ウイルス量症例以外では IFN α 製剤の自己注射や IFN β 製剤も用いられる。

②発癌予防および肝癌再発抑制目的の治療：肝硬変でも IFN の少量長期療法で肝発癌予防効果が期待できる。また ALT 改善効果をめざし、グリチルリチン製剤(SNMC)やウルソデオキシコール酸(UDCA)も用いられる。

③肝硬変合併症の治療

1)肝硬変の主な合併症には、肝不全、門脈圧亢進症、消化管出血、肝細胞

癌(発癌)がある。このうち肝不全の主要兆候は、黄疸、腹水、肝性脳症である。

2)肝性脳症には分岐鎖アミノ酸(BCAA)製剤や脳症惹起因子である血中アンモニア濃度を低下させる目的でラクツロース/ラクチトールの経口投与を行う。

3)腹水・浮腫に対する利尿薬は抗アルドステロン薬(スピロノラクトン)が第一選択であり、効果が不十分な場合はフロセミドを用いる。一方既存の利尿薬の効果が不十分な場合は、ソプレシン V₂ 受容体拮抗薬(トルバプタン)も使用可能である。

最近の話題

TVR は、貧血・皮疹・腎障害などの重篤な副作用が知られており、皮疹管理の観点から、皮膚科専門医と連携が取れる施設でないことと治療ができないなどの制約があった。しかし 2013 年 9 月に安全性が高まった第 2 世代の HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬である SMV が認可され、今回改訂されたガイドラインで第一選択とされた。また、HCV に直接作用する DAAs(direct acting antivirals)の開発も進んでおり、本邦に多い 1b 型の HCV に対し、プロテアーゼ阻害薬と、HCV NS5A 阻害薬 2 剤による経口薬のみの治療は年内に認可される見込みである。しかし DAAs 製剤のみの治療は、薬剤耐性変異症例では効果が期待できないばかりか、不注意な使用により、薬剤耐性変異の獲得などの問題点があるため、薬剤耐性変異などの知識をもって治療に臨むことが必要となる。

ガイドライン活用のポイント

▶ C 型肝炎に対する治療は急速に進歩しており、今後 IFN を用いない治療が主流になると予想される。ガイドラインはあくまでも現在使用可能な薬剤について記載しているに過ぎない。したがって治療にあたっては、治療法の開発状況を鑑み、肝発癌リスクと、予測される治療効果を適切に評価し、治療時期と治療法を十分検討することが必要である。

具体的処方

病型分類	処方例	ポイント
【治療方針】ウイルス排除の可能性がある場合には抗ウイルス療法を考慮し、困難な場合は肝発癌予防の治療を行う。		
▶初回治療 i) 1 型 a) 高ウイルス量 (5.0 log/IU, 300 fmol/L, 1 Meq/mL 以上)	①ベグイントロン 体重に応じて 1.5 μ g/kg \times 1 回/週, 24 週間 +レベトール 体重 60 kg 以下: 600 mg/日 体重 60~80 kg: 800 mg/日 体重 80 kg 以上: 1000 mg/日 朝・夕 2 回に分服, 連日, 24 週間 +ソプリアード 100 mg/日, 連日, 12 週間 ソプリアードに代えてテラビックも使用可能 テラビック 2250 mg/日, 連日, 12 週間	1 型かつ高ウイルス量症例では、治療効果に関連する、宿主因子である IL28B 遺伝子やウイルス因子である ISDR やコアアミノ酸 70 番の置換などを参考にして治療開始決定することが望ましい。 年齢, Hb 値, 性別, 肝線維化の状態を考慮して TVR を含む 3 剤併用療法を行うことが困難と考えられる場合には、PEG-IFN α 2a(ベガシス)+コベガスまたは PEG-IFN α 2b(ベグイントロン)+レベトールによる治療を行う。
3 剤併用療法時の RBV, TVR 減量の目安： 65 歳以上の高齢者では TVR は 1500 mg とし、RBV は 200 mg 減量して開始。65 歳以下であっても、下記のとおり減量開始を考慮する。		
開始時 Hb 値(g/dL)	RBV	TVR
14 以上	通常用量	2250 mg または 1500 mg
13~14 未満	女性のみ 200 mg 減量	女性のみ減量(1500 mg)
12~13 未満	200 mg 減量	減量(1500 mg)
12 未満	3 剤併用療法の安全性は保たれていない	
b) 低ウイルス量 (5.0 log/IU, 300 fmol/L, 1 Meq/mL 未満)	①スミフェロン 300~600 万 IU \times 1 回/日, 連日または 3 回/週, 24 週間 ②ベガシス 180 μ g \times 1 回/週, 24~48 週間	
ii) 2 型 a) 高ウイルス量	①ベグイントロン 体重に応じて 1.5 μ g/kg \times 1 回/週, 24 週間 +レベトール 体重 60 kg 以下: 600 mg/日	うつ病・うつ症状などの副作用が予測される症例・高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例には IFN β (フエロン)+RBV 併用療法を選択することが望ましい。

肝・胆・膵疾患

病型分類	処方例	ポイント	病型分類	処方例	ポイント
b) 低ウイルス量	体重 60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕 2 回に分服, 連日, 24 週間 ② フェロン 300~900 万 IU, 連日または 3 回/週, 24 週間 + レベトール 体重 60 kg 以下 : 600 mg/日 体重 60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕 2 回に分服, 連日, 24 週間	① 自己注射が可能である。	ii) 2 型	体重 60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕 2 回に分服, 連日, 72 週間 ① ヘグイントロン 体重に応じて 1.5 μg/kg × 1 回/週, 36 週間 + レベトール 体重 60 kg 以下 : 600 mg/日 体重 60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕 2 回に分服, 連日, 36 週間 ② ベカシス 180 μg × 1 回/週, 36 週間 + コベガス 体重 60 kg 以下 : 600 mg/日 体重 60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕 2 回に分服, 連日, 36 週間 ③ フェロン 300~900 万 IU × 1 回/日, 連日または 3 回/週, 36 週間 + レベトール 体重 60 kg 以下 : 600 mg/日 体重 60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕 2 回に分服, 連日, 36 週間	③ うつ病・うつ症状などの副作用が予測される症例・高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例には IFNβ (フェロン) + RBV 併用療法を選択することが望ましい。
	① スミフェロン 300~900 万 IU × 1 回/日, 連日または 3 回/週, 皮下または筋注, 8~24 週間 ② ベカシス 180 μg × 1 回/週, 24~48 週間			① 1 型で IFN 療法 (PEG-IFN, RBV を含む) 無効例の再投与は, 前治療で 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下した症例 (部分反応例) は宿主側因子, ウイルス側因子を考慮して治療期間を本週 (T12/PR48) にすることも選択肢の 1 つである。 ② 1 型で Hb 値を考慮してテラビックを含む 3 剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は PEG-IFN + RBV 療法 72 週を選択することが望ましい。	
▶ 再治療 i) 1 型	① ヘグイントロン 体重に応じて 1.5 μg/kg × 1 回/週, 24 週間 + レベトール 体重 60 kg 以下 : 600 mg/日 体重 60~80 kg : 800 mg/日 体重 80 kg 以上 : 1000 mg/日 朝・夕 2 回に分服, 連日, 24 週間 + ソプリアード 100 mg/日, 連日, 12 週間 ソプリアードに代えてテラビックも使用可能 テラビック 2250 mg/日, 連日, 12 週間 この場合, 減量などは初回治療の基準に従う ② ヘグイントロン 体重に応じて 1.5 μg/kg × 1 回/週, 24 週間 + レベトール 体重 60 kg 以下 : 600 mg/日				

肝・胆・膵疾患

病型分類	処方例	ポイント
▶ 肝硬変に対する治療 i) ウイルス排除(治療)を目的としたIFN治療		肝硬変では、ウイルス排除(治療)が望める場合はIFN治療を行い、困難な場合は肝発癌予防目的での治療を行う。
a) 1型高ウイルス量例	①ベクイントロン 体重に応じて1.0μg/kg×1回/週, 24週間 +レベトール 体重60kg以下: 600mg/日 体重60~80kg: 800mg/日 体重80kg以上: 1000mg/日 朝・夕2回に分服, 連日, 36週間	
b) 1型高ウイルス量例以外	①ベガシス 180μg×1回/週, 24~48週間	
ii) 発癌予防および肝臓再発抑制目的の治療	①または②, または併用 ①強力ネオミノファーゲンシー 60~80mL×3回/週, 静注 ②ウルソ 200mg×3回/日, 毎食後	
iii) 肝硬変合併症の治療	①リーバクト 1包×3回/日 またはリーバクトゼリー 1個×3回/日 ②アミノレバン EN 50g×3回/日	血清アルブミン値を考慮してリーバクトを用いることで、発癌抑制や予後の改善が見込まれる。

V-3 非代償性肝硬変

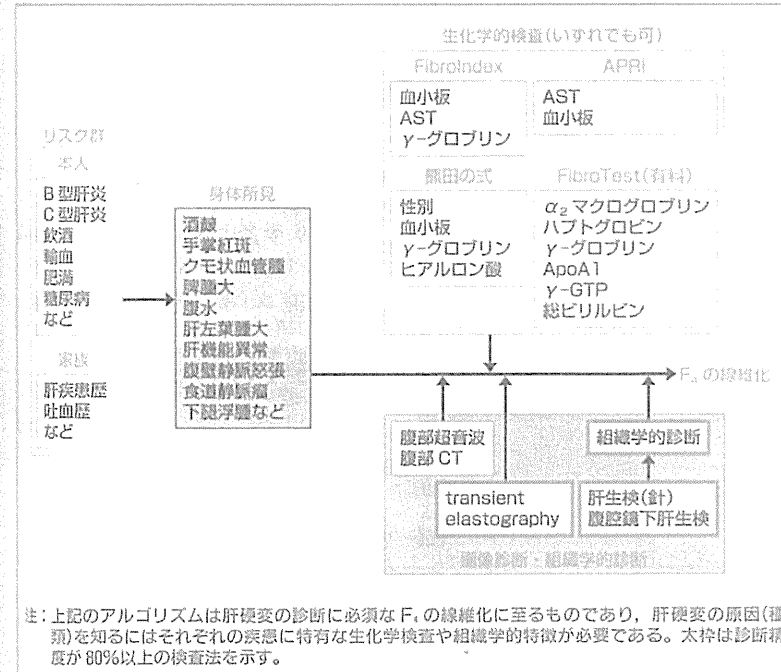
肝硬変診療ガイドライン(2010)

山口大学医学部附属病院医療人育成センター准教授 瀬川 誠
山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学教授 坂井田 功

アルゴリズム

肝硬変診断のアルゴリズム

肝線維化ステージはF₀~F₄に分けられ、慢性肝炎から肝硬変への進展は連続した変化のため、厳密に慢性肝炎と肝硬変を区別できない例もある。肝硬変の原因となる基礎疾患の有無を調べ、身体所見、画像、血液検査などから肝硬変を疑い、組織学的に確定診断を行う。FibroIndex など、血液検査項目から肝線維化ステージを診断する式の有用性が報告されている。超音波を用いた肝硬度測定は、非侵襲的に肝線維化診断が可能で、病理組織学的線維化ステージと相関もある。



(「日本消化器病学会 編: 肝硬変診療ガイドライン, xviii, 2010, 南江堂」より許諾を得て転載)

Ⅲ 治療編

1 C型肝炎の治療目標

要点

- C型肝炎ウイルス(HCV)はいったん感染すると自然排除されることは少なく高率に持続感染する。
- 持続感染の結果、慢性肝炎を発症し線維化の進展とともに高率に肝癌を発症し、しかも肝線維化が進展するほどそのリスクが高まることが明らかになっている。
- インターフェロンをはじめとした抗ウイルス治療によりHCVが排除されれば発癌リスクを低減することが可能である。
- したがって、C型肝炎の治療の目標はHCVの排除と肝発癌抑止である。
- このためには、発癌リスクを正確に評価し、ウイルス排除の可能性から治療適応を考慮することが重要である。
- C型肝炎治療は急速に進展しており、治療法の可能性を考慮することも重要である。

Memo C型肝炎治療薬

C型肝炎に対する治療薬は、免疫機構を介してウイルス排除するインターフェロンやリバビリンが用いられてきた。しかし2011年ウイルスに直接作用するHCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬が開発され、NS5A阻害薬、NS5Bプロテアーゼ阻害薬の開発が進んでいる。そのうえ、これら薬物の組み合わせによる治療も試みられており、高い治療効果が期待されている。

はじめに

C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)はいったん感染すると自然排除されることは少なく高率に持続感染する。その結果、慢性肝炎を発症し線維化の進展とともに高率に肝癌を発症し、しかも肝線維化が進展するほどそのリスクが高まることが明らかになっている。一方、原発性肝癌の多くを占める肝細胞癌(hepatocellular carcinoma: HCC)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、HCVの排除(sustained viral response: SVR)が肝癌抑止には最も重要で、肝癌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鎮静化し、線維化の進展抑止することでも肝発癌リスクの減少が期待できる。

1 肝線維化と発癌リスク

ALT上昇を伴うC型慢性肝炎では、肝の線維化進展とともに発癌リスクが上昇する。Yoshidaらの大規模な検討では、F1では発癌率が年率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に至っては7.9%と、段階的に上昇することが報告されている¹⁾(図1)。したがって、肝発癌リスクの評価は肝生検により、線維化を正確に診断することが重要である。しかし、肝生検は、侵襲的な検査で、煩雑でリスクも

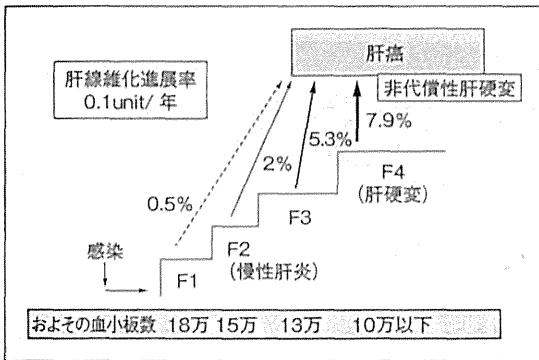


図1 C型肝炎の進展度と血小板数・発癌率

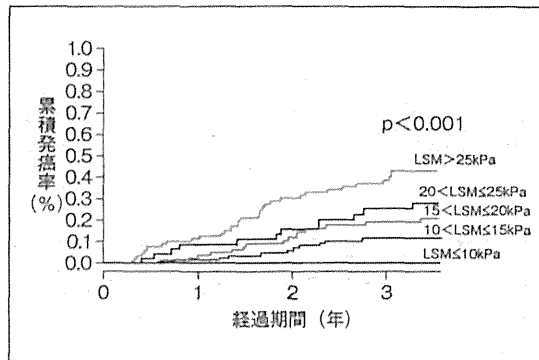


図2 FibroScanによる肝硬度と発癌率 (文献2より引用)

伴うことから、FIB-4やAPRIなど肝硬変判別式や血小板数などが代用されている。特に、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transient elastographyを応用した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12kPa以上となる。この数値が10kPa以下ではほとんど発癌しないが、10kPa以上では、3年間の累積発癌率にほぼ一致し、10~15では、約15%、15~20では約20%、20~25では約25%、25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²⁾(図2)。われわれの検討でも、肝癌患者のうち66%が12.3kPa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(図3)。

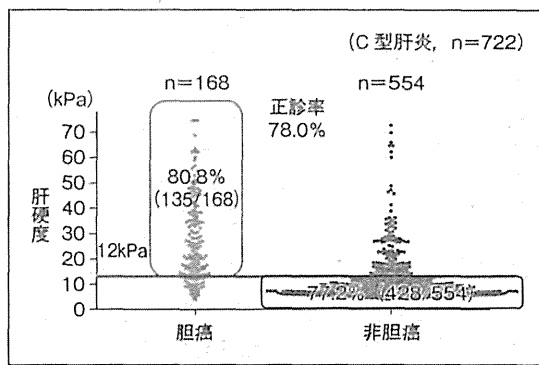


図3 FibroScanによる肝硬度と胆癌率

Ⅲ 治療編

Ⅱ 肝線維化や発癌リスクに関連する宿主・ウイルス因子

HCV感染による肝線維化や発癌リスク因子について、ウイルス因子や宿主因子の検討がなされている。ウイルス因子の検討では、慢性肝炎・肝硬変・肝癌と病状の進行とともにHCVコア70番のアミノ酸変異が集積しR70Q/Hが肝発癌予測

因子であることがわれわれの検討から明らかになった。一方、宿主因子は網羅的ゲノムワイド関連解析(genome wide association study: GWAS)がなされ、*IL28B*に加え、*DEPDC5*³⁾や*MICA*⁴⁾などのSNPsとの関連が報告されている。われわれの検討では*IL28B*はHCV R70Q/Hと関連することが明らかになっている⁵⁾が、宿主因子である*IL28B*は生涯変化しないため、より自然排除/自然寛解しやすいHCVコア wild typeのHCVが排除された結果R70Q/Hが蓄積・残存した可能性を指摘している。

Ⅲ 抗ウイルス療法による肝発癌抑止

慢性肝炎の原因であるHCVが排除することは肝発癌抑止の観点からも重要であることが報告さ

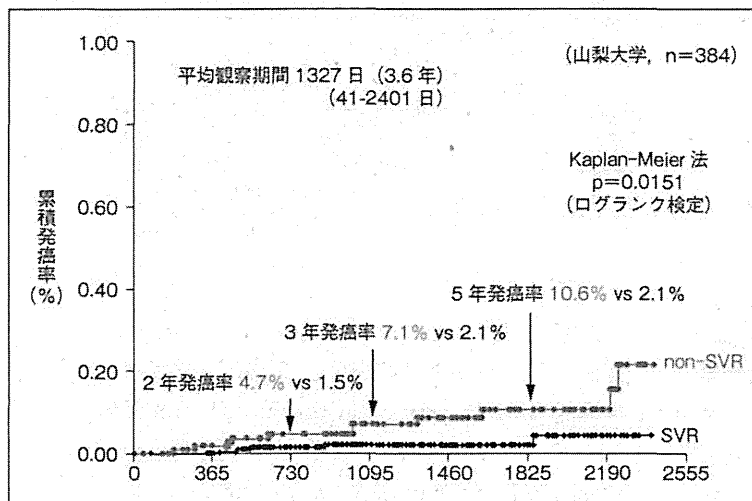


図4 PEG-IFN+RBV療法後の累積発癌率

れている。すなわち、インターフェロン (interferon: IFN) により、HCVが排除されると、肝の炎症が鎮静化し、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。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、ウイルスが排除されると、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発癌率が低下し、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¹⁾。

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果もあることが報告されている。またNishiguchiらは、C型肝炎患者に対する12~24ヵ月のIFN α 治療のち、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も指摘している⁶⁾。さらに、Cammaらは、肝硬変を含むC型肝炎患者4,614例のmeta-analysisの結果、IFN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⁷⁾。したがって、IFN治療によるウイルス排除のみならず、肝機能正常化が肝発癌抑止効果をもたらすこと示している。さらにこれまでペグインターフェロン(PEG-IFN)+リバビリン(ribavirin: RBV)療法が行われており、これによる発癌抑止効果も示されている。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(図4)。そのうえ、現在はgenotype 1のC型肝炎に対してはテラプレビル(telaprevir: TVR)を含めた3剤併用療法が行われ70~90%の症例でウイルス排除がなされることから、より高い肝発癌抑止効果が期待される。また、C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、ウイルス蛋白を直接標的とするSTAT-C (specific targeted antiviral therapy for hepatitis C)もしくはDAA (direct acting antivirals: DAAs) と呼ばれる薬物の開発が進んでおり、より一層高い治療効果が期待されるばかりではなく、副作用の多いIFNに対して

抵抗例もしくは不耐応例にも適応可能と考えられている。

IV 肝発癌リスクとウイルス排除の可能性

これまで、われわれは IFN 治療開始時を起点とした 391 例で肝発癌リスクを評価した。この結果、肝発癌に関わる因子の多変量解析の結果は、65 歳以上、男性、AFP \geq 4.8、ウイルス排除が得られない (non-SVR) ことであり、肝発癌リスクを減弱するためにはウイルス排除がきわめて重要であることがあらためて検証された (表 1)。しかし、この結果は、高齢者、男性、AFP \geq 4.8 の症例では、ウイルス排除とは独立した肝発癌危険群であることから、たとえウイルス排除がされても、肝発癌リスクが必ずしも減らないことを意味している。そこで、これら高危険群で、ウイルス排除がなされた場合にどの程度、発癌リスクが減弱するか、ウイルス排除がなされた群となされなかった群での経時的な発癌率を検討した。この結果は、男性や AFP \geq 4.8 以上群では、ウイルス排除されることで肝発癌リスクが有意差をもって減弱することが明らかになり、この集団では、IFN 治療により積極的にウイルス排除を目指すことがきわめて重要であることが示された。しかし、65 歳以上では、たとえウイルス排除がなされても肝発癌リスクは減弱せず、ウイルス排除後も注意深い肝癌サーベイランスが必要であることを示している。また、逆に 65 歳以上でのウイルス排除は、必ずしも肝発癌抑止にはならないことから、65 歳以前にウイルス排除することが肝発癌抑止には重要であることが明らかになった (図 5)。

一方、HCV 排除の可能性は、現在標準治療とされる 1 型の PEG-IFN+RBV+TVR、2 型では PEG-IFN+RBV 療法の成績は 80% 程度である。特に 1 型では治療効果予測因子の検討が詳細になされ、宿主因子として、年齢、性別、肝線維化・脂肪化、IFN 感受性遺伝子変異すなわち、9 番染色体上の IFN λ 遺伝子近傍の *IL-28B* 領域の

表 1 PEG-IFN+RBV 治療開始時を起点とした発癌に関わる因子 (多変量解析)

	HR	95% CI	p
年齢 \geq 65 歳	9.5179	3.4892~25.9632	0.0000
男性	5.1991	1.6816~16.0743	0.0042
AFP \geq 4.8	165.2700	5.3383~5116.6191	0.0035
Non SVR	4.9930	1.8192~13.7038	0.0018

Cox 比例ハザードモデル

1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP)⁸⁻¹⁰⁾、ウイルス因子として、HCV 遺伝子の非構造領域 (nonstructural region : NS) 5A 領域内のインターフェロン感受性領域 (interferon sensitivity determining region : ISDR)¹¹⁾ や IFN/RBV 耐性決定領域 (interferon/ribavirin resistance-determining region : IRRDR)^{12, 13)} のアミノ酸変異数やコア領域のアミノ酸置換が治療効果と密接に関連することが報告されている¹⁴⁾。これらは PEG-IFN+RBV 療法の治療効果を規定する因子として明らかになったが、TVR を併用する 3 剤併用療法の場合も、治療効果は PEG-IFN+RBV 療法の治療効果ないしは、治療した場合に予測される治療効果と密接に関連するため、PEG-IFN+RBV 療法の治療効果規定因子は PEG-IFN+RBV+TVR 3 剤併用療法の治療と関連する。すなわち PEG-IFN+RBV 療法で治療中にいったんウイルスが検出感度以下に低下するも治療後にウイルスが再出現した、「relapser 再燃」例では PEG-IFN+RBV+TVR はきわめて高い治療効果が期待できる反面、PEG-IFN+RBV 療法で一度もウイルスが検出感度以下に低下しない「無効」例で PEG-IFN+RBV+TVR 療法でも治療効果はきわめて低い。したがって、PEG-IFN+RBV 療法の治療成績を検証することは PEG-IFN+RBV+TVR 療法の治療効果を予測するためにはきわめて重要である。実際に、高発癌リスク群であっても *IL28B* TT や ISDR \geq 2 など宿主因子・ウイルス因子がともに良い集団ではきわめて高いウイルス排除が期待できる一方、発癌リスクが低いと考えられる、65 歳未満、女性、AFP $<$ 4.8 の集団のうち、*IL28B* TG+GG もし

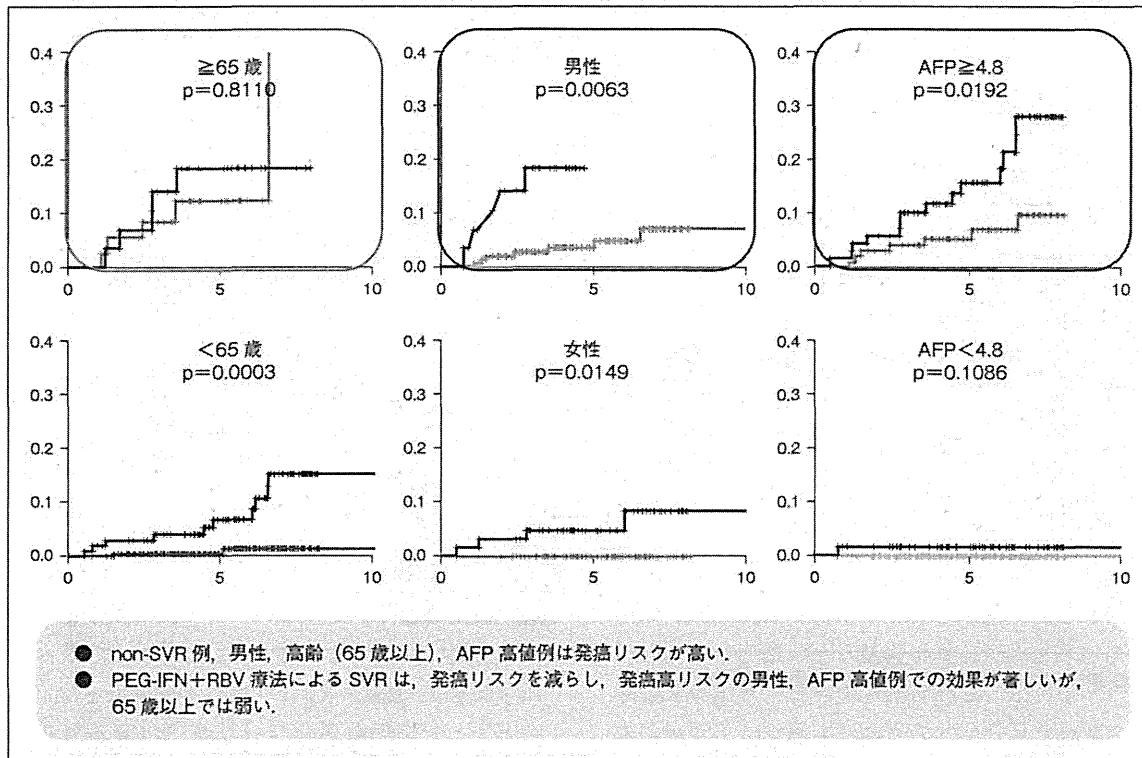


図6 ウイルス排除による発癌リスクの低減

くは ISDR 0 ないし 1 個変異の集団では, PEG-IFN+RBV では無効と予測され PEG-IFN+RBV+TVR 療法でも難治と予測される。したがって, これらは肝発癌リスクが低く, しかも現行治療では難治と予測されるため, 次世代治療への待機症例と考えることができる。

実際に PEG-IFN+RBV+TVR 療法の治療成績を (図 6, 7) に示す。われわれは発癌リスクと治療反応性を考慮して治療適応例を選択しているが, PEG-IFN+RBV+TVR 療法においても, PEG-IFN+RBV 療法と同様の治療効果予測因子が有用であることを示している。

V C 型肝炎の進歩と治療法・時期の見極め

C 型肝炎の治療の目的は, HCV の排除と発癌抑制である。このためには, 発癌リスクを正確に

評価し, ウイルス排除の可能性から治療適応を考慮することが重要である。このためには肝線維化を正確に評価することが重要であるが, 現時点では FibroScan などによる線維化診断が最も正診率が高い。またウイルス排除の可能性をできる限り正確に評価することは重要である。しかしその一方, C 型肝炎治療は急速に進歩し, 現在副作用の少ない第二世代のプロテアーゼ阻害薬もわが国で認可された。この薬物は第一世代のプロテアーゼ阻害薬とは薬物耐性プロファイルが異なることから, TVR 耐性の HCV にも有効性が期待できる。また, IFN を用いない経口薬 (第二世代プロテアーゼ阻害薬+NS5A 阻害薬) の治療レジメンも開発され, 世界に先行しわが国で認可実用化される可能性が高い。しかしこのレジメンでは第二世代プロテアーゼ阻害薬を用いることから, IFN+RBV+第二世代プロテアーゼ阻害薬による治療不成功例や, 第二世代プロテアーゼ阻害薬耐

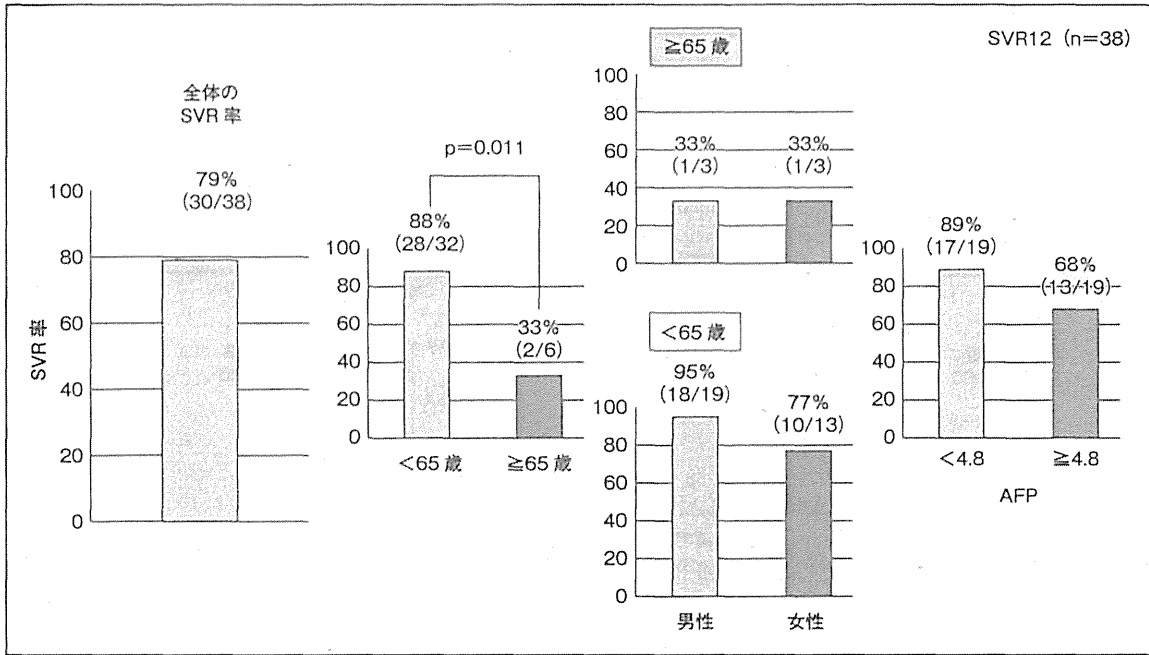
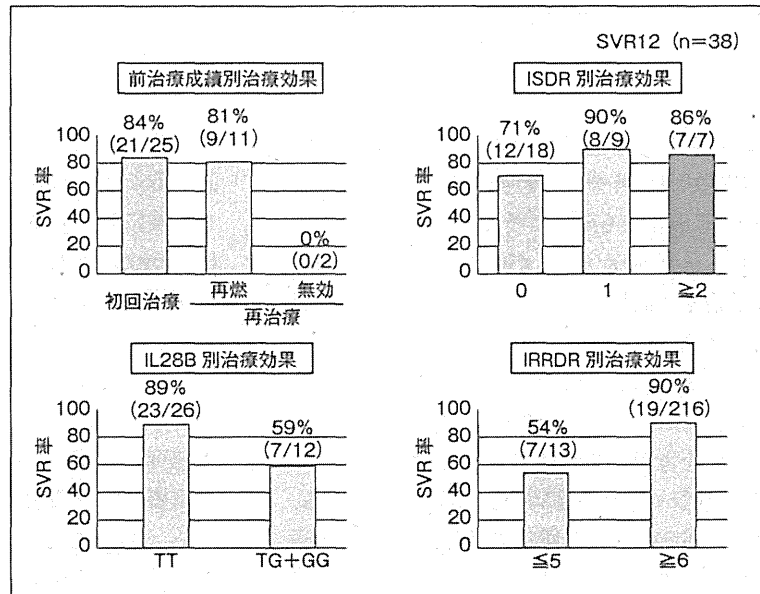


図6 PEG-IFN+RBV+TVRによる3剤併用治療成績(n=46)

図7 PEG-IFN+RBV+TVRによる3剤併用治療成績(n=46)



性例やNS5A耐性の自然獲得例では治療効果が期待できないなどの問題点も内在している。このほか、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害薬の開発も進み、薬物のさまざまな組み合わせが考案されている。したがって、われわれは、今後の治療法開

発状況や薬物耐性の獲得状況などを考慮することが重要である。その一方、患者の高齢化がすすむわが国では、発癌まで猶予のない症例が存在することも明らかであるため、発癌リスクや治療効果を十分に吟味して、治療法と治療時期を選択する

ことがますます重要になってくると思われる。

(坂本 稔・榎本信幸)

文献

- 1) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, 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 : 174-181, 1999
- 2) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. : Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 49 : 1954-1961, 2009
- 3) Miki D, Ochi H, Hayes N, et al. : Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet* 43 : 797-800, 2001
- 4) Kumar V, Kato N, Urabe Y, et al. : Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 43 : 455-458, 2011
- 5) Miura M, Maekawa S, Kadokura M, et al. : Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 6 : 386-396, 2012
- 6) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani H, et al. : Randomized trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055, 1995
- 7) Cammà C, Ginuta M, Andreone P, et al. : Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis : an evidence-based approach. *J Hepatol* 34 : 593-602, 2001
- 8) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, 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
- 9) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461 : 399-401, 2009
- 10) Suppiah V, Moldvan M, Ahlenstiel G, et al. : IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41 : 1100-1104, 2009
- 11) Enomoto N, Sukuma 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* 334 : 77-81, 1996
- 12) El-Shamy A, Nagano-Fijii M, Sasase N, et al. : Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 48 : 38-47, 2008
- 13) Maekawa S, Sakamoto M, Miura M, et al. : Comprehensive analysis for viral elements and IL28B polymorphisms in response to peginterferon plus ribavirin therapy in HCV-1b infection. *Hepatology* 56 : 1611-1621, 2012
- 14) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. : Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 52 : 421-429, 2010

DAA時代における インターフェロンの意義

坂本 穰 (山梨大学医学部内科学講座第一教室 (消化器内科) 准教授、肝疾患センター長)
榎本信幸 (山梨大学医学部内科学講座第一教室 (消化器内科) 教授)

Point

- インターフェロン(IFN)にはウイルス排除のみならず、肝発がん抑止効果や予後改善効果もある可能性が示唆されている。
- Genotype 1型のC型慢性肝炎に対してはテラプレビル(TVR)ないしはシメプレビル(SMV)を含めた3剤併用療法が行われ、70~90%の症例でウイルス排除がなされることから、より高い肝発がん抑止効果が期待されている。
- DAAのみの治療の問題点は薬剤耐性変異であり、DAA製剤による治療不成功により治療困難となる可能性があるため、DAA時代であってもIFNの意義は失われていないと考えられる。

C型肝炎に対する 抗ウイルス療法の現状

C型肝炎に対する治療目標は、C型肝炎ウイルス(HCV)の排除と、これに基づく炎症の沈静化と肝線維化の進展抑止、そして肝発がん抑止である。これまで、HCV排除を可能としたのはインターフェロン(IFN)を基本とした治療のみであったが、HCVに直接作用するdirect acting antivirals(DAA)の開発により状況は大きく変化した。すなわち、IFNなしのDAA単独投与による有効性が確認され、HCVのNS5Bポリメラーゼ阻害薬であるsofosbvir

(SOF)が米国で認可されたのをはじめに、NS3-4プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビル(ASV)とNS5A阻害薬であるダクラタスビル(DCV)の経口2剤投与のみの治療が2014年7月、わが国でも認可された。

IFNによる発がん抑制効果

IFNによりHCVが排除されると、肝炎が沈静化し肝線維化が改善することで、肝がん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人のIHIT

(Inhibition of Hepatocellular Carcinogenesis by Interferon Therapy) Studyの結果として、肝発がん関連因子は、男性、高齢者、肝線維化進展、IFNの治療がないこと、であると報告している。さらに、平均観察期間4.3年間の年間肝発がん率が、無治療群では、肝線維化F0/1、2、3、4別にそれぞれ0.45、1.99、5.34、7.88%であるのに対し、ウイルスの排除により0.11、0.10、1.29、0.49に低下することを報告している。すなわち、発がんリスクはIFNによるHCV排除により、0.19と約1/5に低下するとしている¹⁾。

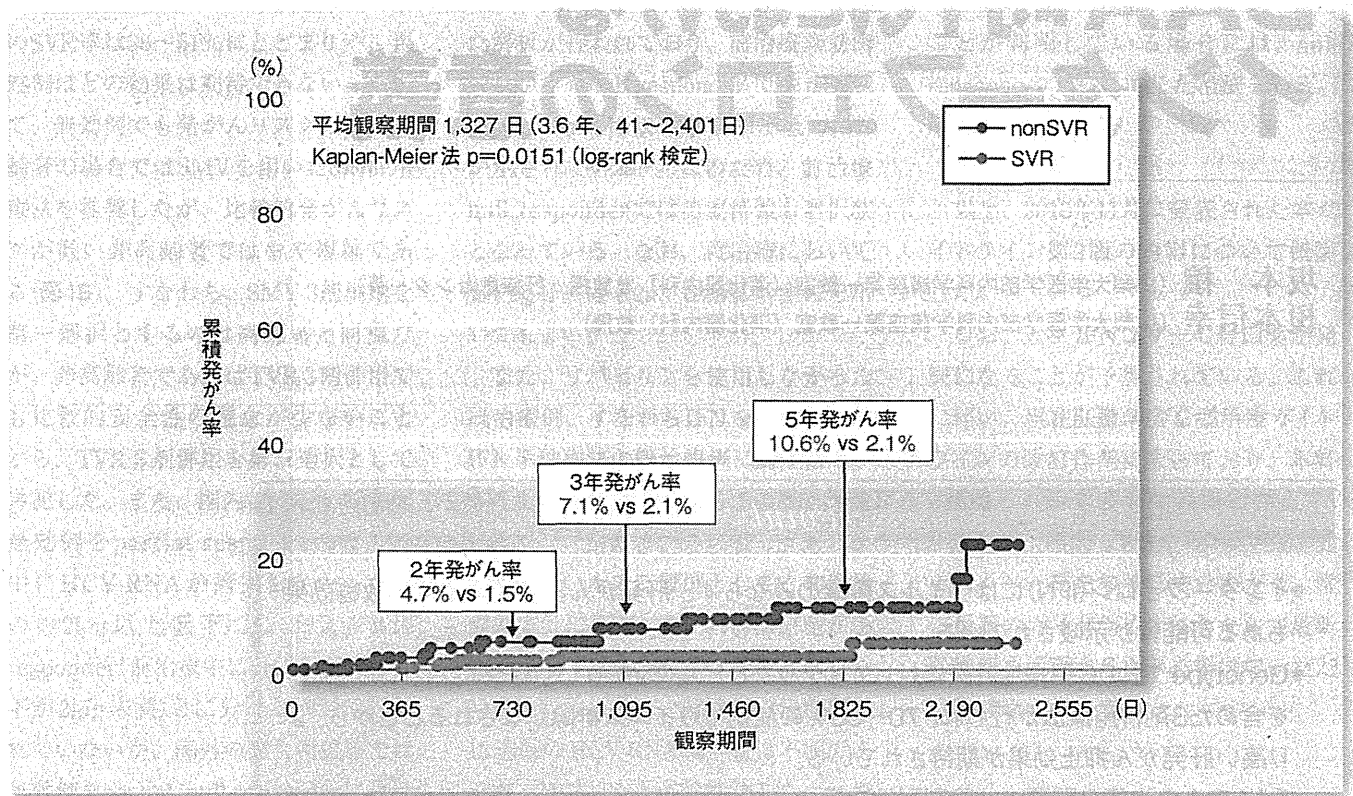


図1 PEG-IFN + RBV 療法後の累積発がん率(山梨大学、n = 384)(文献4より引用)

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)により肝発がん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果もあることが報告されている。

Nishiguchiらは、C型肝炎患者に対する12~24カ月のIFN- α 治療の後、中央値4.9年間の観察の結果、肝発がん率が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がん抑止効果や予後改善効果もある可能性も指摘している²⁾。

また、Cammaらは、肝硬変を含むC型肝炎患者4,614人のメタアナリシスの結果、IFN治療により発がんリスクは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³⁾。従って、IFN治療によるウイルス排除のみならず、肝機能正常化が肝発がん抑止効果をもたらすこと示している。

さらに、これまでペグインターフェロン(pegylated interferon; Peg-IFN) + リバビリン(RBV)療法が行われており、これによる発がん抑止効果も示されている。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sustained virological response (SVR)が得られた患者の10年累積発がん率は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(図1)⁴⁾。そのうえ、現在はgenotype 1型のC型肝炎に対して

はテラプレビル(TVR)ないしはシメプレビル(SMV)を含めた3剤併用療法が行われ、70~90%の症例でウイルス排除がなされることから、より高い肝発がん抑止効果が期待されている。

DAA時代におけるIFNの意義

今後は、C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、ウイルス蛋白を直接標的とするSTAT-C(specific targeted antiviral therapy for hepatitis C)もしくはDAAsとよばれる薬剤による治療が中心となることが予測される。これら薬剤は強い抗ウイルス効果とともに、安全な薬剤プロファイルをもちIFN特有の副作用がないため、高齢者

や肝線維化進展例でも安全に用いることが可能である。特にASVとDCVとの併用治療は、IFN不適格の未治療また不耐容患者またはIFNを含む治療法で無効のセログループ1のC型慢性肝炎またはC型肝硬変患者に対し認可され、高い治療効果が期待されている⁵⁾。さらに、これより強力なSOFも2015年秋には承認見込みである。

しかしDAAのみの治療の問題点は薬剤耐性変異であり、投与前からこれら薬剤に対する耐性変異が存在すると、薬剤感受性が劣るのみならず、他部位の耐性変異を獲得することで多剤耐性変異を誘導する。例えば第2世代のASV耐性のHCV-NS3領域のD168V変異はIFNと併用が認められている

SMVにも耐性となるし、NS5A-Y93H変異株へのDCV使用はL31M耐性を獲得し、高度耐性となる可能性がある⁶⁾。現在のところNS3耐性変異は薬剤の曝露がなくなると約1年で野生株への逆変異がみられることが知られているが、NS5A耐性は少なくとも数カ月以上場合によっては年余にわたり持続することが明らかになっている⁷⁾。従って、DAA製剤のみでの治療が不成功に終わった場合は、今後の治療が難渋する可能性があることに注意を払う必要がある。また、IFNそのものにも発がん抑制効果があるとの意見もあるが、一定の見解は得られていない。

今後、より有用性が高く安全性が高い治療法が開発される可能性が高い

が、上述のように肝発がん率は肝線維化の程度により0.45～7.88%と想定されることから、治療を待機すればするほど肝発がんの危険があることになる。また2014年時点ではDAAのみの治療は、セログループ1のIFN不応もしくは不耐容例に限られる。現時点ではセログループ2の症例やセログループ1のIFN可能な初回治療例はPeg-IFN + RBV + SMV治療が第一選択である。しかもC型肝炎治療の究極の目標である肝発がん抑制効果が、DAA製剤による治療がIFNと同等もしくは劣る可能性がある以上は、DAA時代であってもIFNの意義は失われていないと考えられる。

文献

- 1) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, 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* 1999; 131: 174-81.
- 2) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani H, et al. Randomized trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.
- 3) Camma C, Ginuta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34: 593-602.
- 4) 坂本 稔, 榎本信幸. 線維化進展例に対する3剤併用療法. *医学のあゆみ* 2014; 249: 237-41.
- 5) Kumada H, Suzuki Y, Ileda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083.
- 6) Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol* 2012; 54: 352-4.
- 7) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol* 2012; 56: 646-56.