

感染症シリーズ

C型慢性肝炎の最善治療

林 茂 樹

(キーワード:)

Shigeki HAYASHI

(Key Words:)

C型慢性肝炎は肝硬変から肝癌へと進展することが大きな問題である。そのマグニチュードを終末像である肝癌についてみると、わが国の肝癌による死亡者数は3万2千人を超えており、そのうち約80%がC型肝炎ウイルス(HCV)感染に由来する。さらに肝癌を発症しないまま肝硬変の状態にて死亡する症例があることを考慮すると、HCV感染制御がいかに重要であることがわかる。

わが国におけるC型肝炎に対する原因療法(=抗ウイルス療法)は、1992年、インターフェロン(IFN)の24週間投与にて始まった。その後、HCVゲノタイプとウイルス量がIFN治療効果に与える影響が明らかにされ、さらに最近、コンセンサスIFN(α 型)、リバビ

リン、Peg-IFNが使用可能となってC型肝炎の治療戦略が大きく変化してきた。

このような状況のもと、本稿ではC型肝炎の最善治療について述べることにする。

HCV測定法の改良点

C型肝炎に対してIFN治療(リバビリン併用を含む)を考慮する場合、患者血清のウイルス量が効果予測のポイントとなることが良く知られているが、その測定法に2004年4月からHCV核酸定量ハイレンジ法(RT-PCR法)(図1)が加わった。従来用いられてきたオリジナル法では、HCVの低濃度域においては直線性

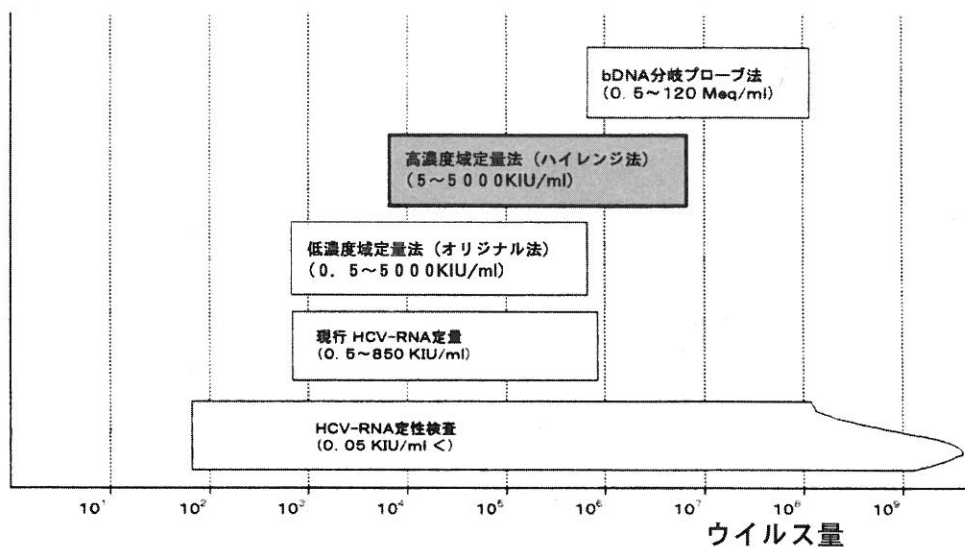


図1 HCV-RNA各定量における測定範囲の対比

国立病院機構災害医療センター National Hospital Organization National Disaster Medical Center 副院長

Address for reprints: Shigeki Hayashi, Vice Director, National Hospital Organization National Disaster Medical Center, 3256 Midoricho, Tachikawa, Tokyo 190-0014 JAPAN

Received June 18, 2004

が得られていたが、高濃度になるにつれて直線性が失われ、また、850 KIU/ml以上の超高濃度サンプルについては原液を希釈して測定しなければならないという煩雑さがあった。ハイレンジ法の測定可能域は、5-5,000 KIU/mlであり、低濃度域を幾分犠牲にして、高濃度域の測定範囲をおよそ10倍拡大したものである。IFN治療成績が700 KIU/ml（オリジナル法）を境界として変わることが知られていたが、今後ハイレンジ法による見直しが行われれば、新しい境界値が設定されるものと考えられる。一方、HCV RNA定性検査については従来通りであり、その検出感度は0.05 KIU/mlであること、つまり真のゼロは判定できないことに注意が必要である。

C型慢性肝炎の最善治療法

C型慢性肝炎のうちジェノタイプ2Aと2Bについては、それぞれC型慢性肝炎における頻度が約20%と約10%であり、またIFN単独治療の効果も比較的良好であるため臨床問題となることは少ない。治療上問題となるのはジェノタイプ1Bで高ウイルス量(>100 KIU/ml)の、いわゆる難治性群である。図2に、この難治性群に対するIFN（リバビリン併用を含む）治療効果の進歩を示した。IFNの24週間単独治療による奏功率は僅か2%に止まっていたが、24週間のリバビリン併用療法の導入により奏功率が20-30%へと飛躍的に向上し、この併用療法後にIFN単独治療を追加することにより奏功率が約

10%上乗せできる。48週間のリバビリン併用療法（治験）における奏功率は40-50%に達している。

1) C型慢性肝炎に対するIFN（リバビリン併用を含む）治療指針（初回治療）

日本肝臓学会（第7回日本肝臓学会大会）における討議により、C型慢性肝炎の初回治療例に対する指針が図3に示されている。ここで分かるように、C型慢性肝炎のうち難治性群に対する最善治療法は、IFN（α-2b）+リバビリン療法である。IFN、リバビリンそれぞれに投与基準が定められているため、その基準に合致する症例については、この最善治療を試みるべきである。

2) リバビリン併用療法の注意点

HCV量が100 KIU/ml以上の症例にはジェノタイプを問わずリバビリン併用療法を考慮するが、リバビリンには溶血性貧血を来すという副作用があるため、症例選択にあたって多くの注意点がある。

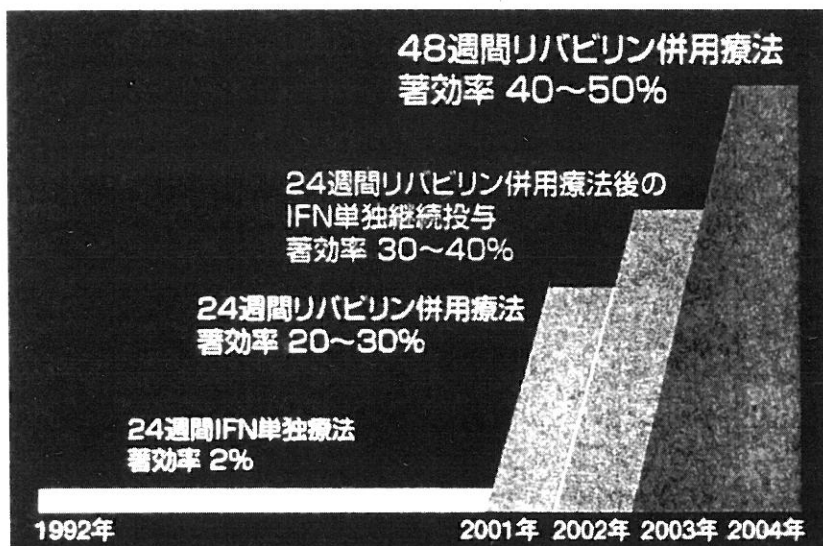
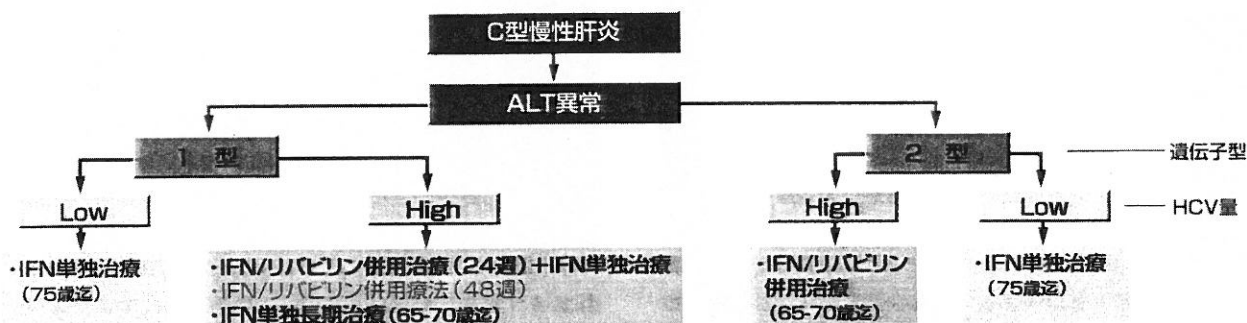


図2 ジェノタイプ1b高ウイルスのC型慢性肝炎に対する治療法と著効率の変遷（林 紀夫）



第7回日本肝臓学会大会パネルディスカッション・コンセンサスメETING

図3 C型肝炎に対するインターフェロン治療の指針（初回治療）

高血圧症あるいは糖尿病の合併、65歳以上、 $Hb \leq 13$ g/dl、体重 ≤ 40 kgのいずれかが該当する場合には、通常以上に慎重な観察のもとで治療する必要がある。高血圧症は脳血管障害発症の危険因子であることが知られており、リバビリン併用療法開始後1年間に19例の脳出血の報告がある。高血圧症例で、心電図上左室肥大、眼底所見異常 ($H \geq 2$, $S \geq 2$)、血清クレアチニン ≥ 1.2 mg/dlのいずれかを認める場合には、治療開始前に精査が必要である。さらに多飲酒歴、喫煙、血清コレステロール低下があると、それだけ脳血管障害のリスクが高まる。65歳以上の高齢者では腎機能が低下しやすいため、リバビリン血中濃度が上昇し、貧血を来す頻度が高まる。治療開始前のHb値は12 g/dl以上であることが必須であるが、治療開始後必ず貧血がおこるため、 $Hb \leq 13$ g/dlの症例についてはそれだけ注意が必要なのは自明の理である。体重によりリバビリン投与量が定められているが、比体重13 mg/kgも重要な因子であり、体重40 kg以下の症例にリバビリン600 mg/日を投与すると比体重が13 mg/kgを超えることとなりHb値の低下が高度となる危険性が增大する。体重40 kg以下の症例ではリバビリン400 mg/日が推奨される。ともかく、リバビリン投与中止は避けるべきであり、定められたリバビリンの投与量よりやや少ない量で開始することが推奨される。なお、リバビリン併用療法開始後の貧血進行対策およびIFN- α 2bに起因する白血球数、好中球数、血小板数減少対策は添付文書通りでよい。

3) リバビリン併用療法 (24週間) の成績

ゲノタイプ1Bかつ高ウイルス (≥ 100 KIU/ml) 症例に対する24週間のリバビリン併用療法の成績は多くの報告をみてもほぼ一致しており、奏功率は約20%である。ウイルス量を700 KIU/mlを境界として奏功率をみると、700 KIU/ml以下では約25%、700 KIU/ml以上

では約15%である。

4) コンセンサス IFN コンセンサス IFN はコンセンサス理論をもとに合成されたIFN- α 製剤で、低ウイルス群と高ウイルス群のなかで700 KIU/ml以下の症例において、他のIFN製剤による治療に比して良好な奏功率を示す。とくにリバビリン併用療法が行えない症例における使用が推奨される。

5) Peg-IFN α -2a (ペガシス[®])

Peg-IFN α -2 1回投与後の血中濃度は、図4 a) に示すように極めて長時間保たれている。このため週1回の投与でIFN α -2a 週3回投与と同等あるいはそれ以上の効果を示す製剤である。IFN治療につきものの、いわゆるインフルエンザ症状の発現は軽度であるが、顆粒球数と血小板数減少が高度となる割合が高いため、治療開始時2週間の入院治療とそれ以後毎週の末梢血液検査が強く求められる。治療対象は、低ウイルス群と、リバビリン併用療法が適さない高ウイルス群である。

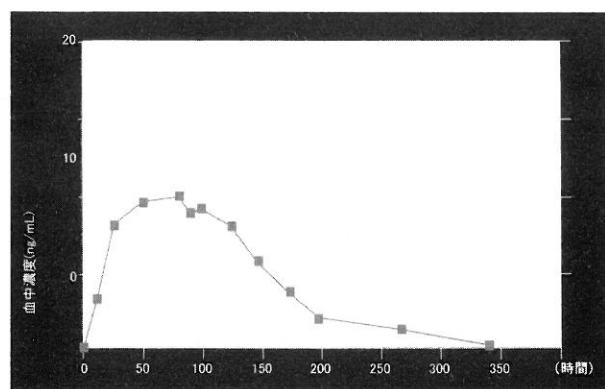
6) 再治療

既往のIFN治療の効果判定が、再燃 (IFN投与終了時にはHCV RNAが陰性)、無効 (IFN投与中HCV RNA陽性持続) の両群ともに、Peg-IFN α -2b+リバビリン併用療法や新しいIFN製剤による再治療の対象ではあるものの、成績は前者のほうが明らかに優れている。

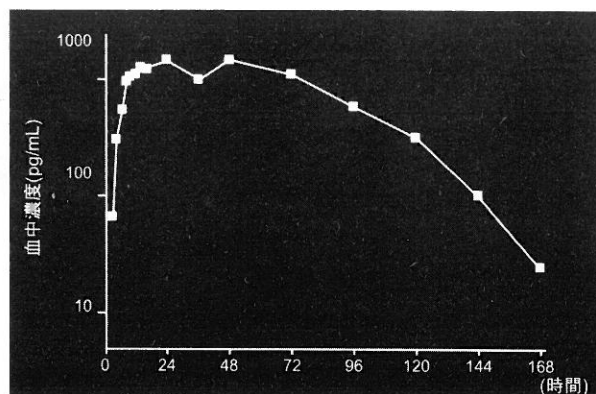
C型慢性肝炎に対する今後の治療

7) Peg-IFN α + リバビリン併用療法

本年後半以後、欧米にて標準治療法となっているPeg-IFN α 製剤+リバビリン併用療法が導入される予定である。すでにPeg-IFN α -2b+リバビリン併用療法については治験が終了しており、現在厚生労働省に製造承認申請中のため治験における詳細な成績を公表できないが、ここでは欧米における成績を紹介する。



a) Peg-IFN α 2a 180 μ g



b) Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg

図4 Peg-IFN α 単回投与後の血中濃度の推移

まず、Peg-IFN α -2b 投与後の血中濃度は、図 4 b) に示す通りで、Peg-IFN α -2a のそれと大差はない。Peg-IFN α -2b+リバビリン48週間併用療法は、図 5 のような試験デザインのもと 3 本のアームについて行われた。その結果、Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/kg+リバビリン800 mg/日のアームにおいて最も奏効率が高く、全体では 54% (図 6)、またゲノタイプ 1 に限っても 42% (図 7) であった。図 7 には Peg-IFN α -2a+リバビリン併用療法の成績も示されており、これを見るとゲノタイプ 1 に対する Peg-IFN α 製剤+リバビリン48週間併用療法による成績は、IFN α -2b+リバビリン48週間併用療法のそれと大差ないことになるが、患者の QOL (副作用および注射回数の軽減など) には大幅な改善が期待できる。

8) ウイルス減量あるいは免疫変容療法と抗ウイルス療法の組み合わせ

Peg-IFN α 製剤+リバビリン48週間併用療法をもってしても難治性 C 型慢性肝炎のおよそ 50% しか救えない。治療前のウイルス量が多いほど奏効率が低下することをもとに、あらかじめウイルスを減量して既存の抗ウイルス療法を行えば治療成績が向上するのではないかという発想のもとに試みられている治療法がある。これから紹介する 2 つの治療法では、ウイルス減量だけでなく、最近解明が進んできた C 型慢性肝炎における免疫不全状態の改善も期待できる。

a) 顆粒球除去療法

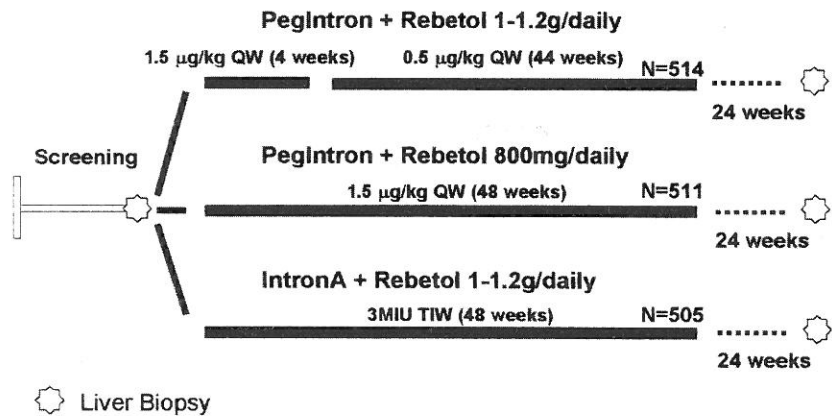
顆粒球除去療法は潰瘍性大腸炎に対して健保適用となっている治療法であり、潰瘍性大腸炎と C 型慢性肝炎が合併していた症例におけるデータがヒントとなって始まった試みであり、パイロット試験の成績が良好であったため、目下全国治験が展開されている。5 日間連日 1 時間程度の顆粒球除去療法

の後、標準的なリバビリン併用療法を行うことにより、奏効率が 10% 以上高まることが期待されている。

b) 温熱療法

癌の治療に認可されている温熱療法が、HCV を減量させる可能性があり、本年から治験が開始される。

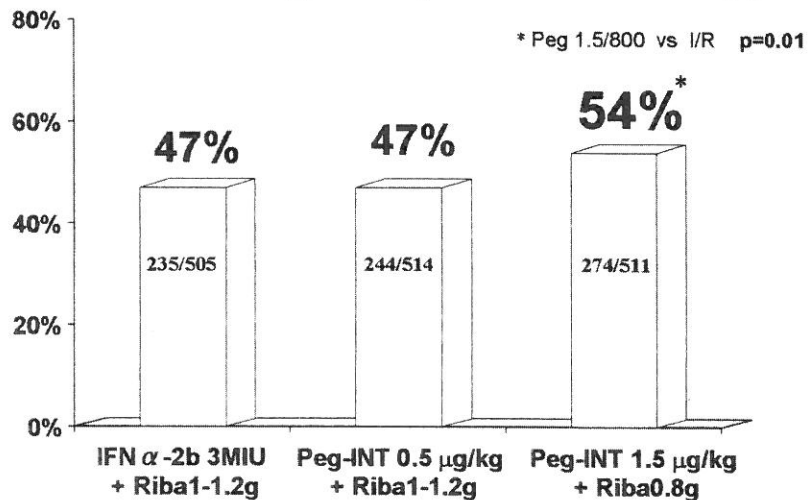
Study Design



Michel P Manns, et al. The Lancet. Vol. 358. Sep. 22, 2001

図 5 試験デザイン

Peg Intron + Rebetol Sustained Virologic Response - All Genotypes



Michel P Manns, et al. The Lancet. Vol. 358. Sep. 22, 2001

図 6 全体の奏効率

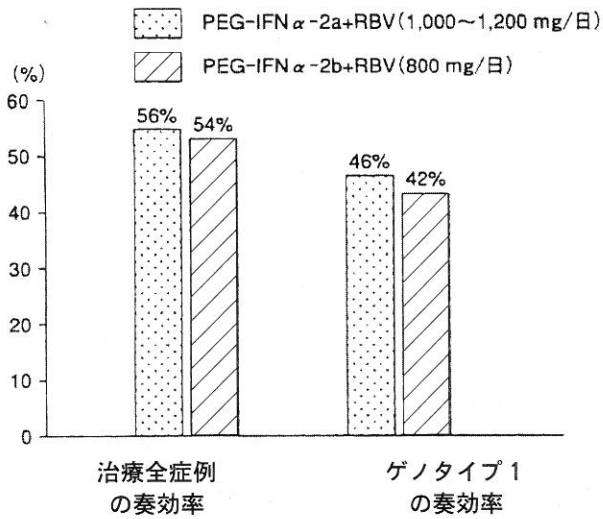


図7 リバビリン併用 PEG-IFN α -2a と PEG-IFN α -2b 1年間治療でのウイルス学的奏効率の比較

おわりに

ここ数年C型慢性肝炎に対する治療戦略は大きく様変わりしてきた。本年後半にはやっと欧米にて標準治療となっている Peg-IFN α + リバビリン併用療法が導入される予定である。しかし、この Peg-IFN α + リバビリン併用療法をもってしても、すべての患者から HCV をクリアすることはできない。一方、本邦のC型慢性肝炎患者は年々高齢化の一途を辿っている。Peg-IFN α + リバビリン併用療法の成績を越える新しい治療法の1日も早い登場が待たれる現状である。

(平成16年6月18日受付)