

C型肝炎

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
治療研究部長 八橋 弘

はじめに

わが国には、約150万人から200万人のHCV（C型肝炎ウイルス）キャリアーが存在すると推定されている。

一方、わが国の年間肝癌死亡者数は3万2千人を超え、肝癌は主要悪性新生物の死亡順位の男性では第3位、女性では第4位に位置している。また、その肝癌死亡者の約8割がHCV感染に由来し、HCV感染者は非感染者に比較して1000倍以上の肝癌のリスクを有することも明らかとなっている。一般的にC型慢性肝炎患者の自覚症状は乏しいが、C型肝炎が自然治癒することは極めて稀であり（2-3%以下）、慢性肝炎患者の約30%は20年から30年の経過のうちに肝硬変に進展、一度肝硬変に進展した場合は年率7-8%の確率で肝癌が発生する。これら、炎症、肝線維化、肝発痛という一連の病態は、C型肝炎ウイルスが肝臓内で持続増殖する過程の中で生じる。C型慢性肝炎に対するIFN治療の目的は、ウイルスを完全に排除することで、これら一連の病期の進行を遮断させようとするものである。

IFN治療の実際

1) 標準的なIFN単独治療法

C型慢性肝炎の治療に用いるIFNは α IFNと β IFNの2種類に大別される。 α IFNは筋肉内投与で2週間連日、その後週3回の間欠投与、22週間の6カ月投与。 β IFNは点滴ないし静注で6週から8週間の連日投与が

C型慢性肝炎のIFNの標準的な投与方法である。IFNの治療効果に関しては、IFN総投与量とはある程度の相関関係が認められるが、IFNの投与量が同じ場合には α IFNと β IFNの製剤間の明らかな治療効果の差は認められない。

IFNの副作用に関しては、一般的なものとしてインフルエンザ様症状（発熱、食欲不振、頭痛、筋肉痛）はほぼ100%出現するも、解熱剤との併用で治療開始1週間以内には、ほぼ消失する。重篤な副作用としては、うつ症状、間質性肺炎、脳血管障害などがある。 α IFNは脱毛（出現頻度：100%）とうつ病（1%）、 β IFNは蛋白尿（30%）が各製剤の固有の副作用である。

標準的なIFN単独治療法の著効率、Sustained Viral responder（SVR）の確率は治療者全体の約30%だが、ウイルス量の少ないもの、セログループ2（HCV2a、HCV2b）では50-70%においてSVRが期待できる（図1）。

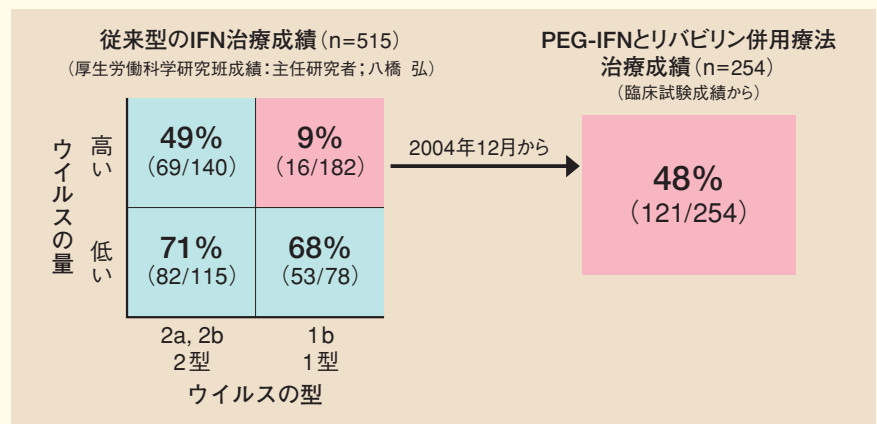
一方、HCV1bでウイルス量が高い

例（1b-high）は難治例であり、標準的なIFN単独治療法でのSVRの頻度は10%未満である（図1）。ウイルス駆除を目的とする場合には、この対象群では後述するコンセンサスIFNやリバビリンとIFNとの併用療法がFirst Choiceとなる。

2) コンセンサスIFN

コンセンサスIFNは、コンセンサスシーケンス理論に基づいて新たに開発されたIFNであり、従来の1型IFNと比較してType1-IFNレセプターとの結合、親和性が高い特徴を有する。開発段階でおこなわれた臨床試験成績では、1b型高ウイルス群全体のSVR率は、コンセンサスIFNでは16.7%、特にHCV-RNA量100Kから700KIU/mLの範囲でのSVR率は約27.5%を示し、従来のIFNのSVR率が5.6%であった点と比較して有意に治療効果が良い結果が得られている。コンセンサスIFNの1回の投与量は1800万単位と1200万単位で、標準的な使用法は、通常の α IFN製剤と同様、2週間連日その後週3回の間

図1 C型慢性肝炎IFN治療成績 治癒率



C型肝炎

欠投与22週間の6カ月投与である。副作用についても通常の α IFN製剤と同様だが、投与中のフラフラ感が強い印象がある。

3) リバビリンとIFNの併用療法

リバビリンは核酸誘導体で、1970年頃から黄熱病やデング熱などの内服の抗ウイルス剤として使用されてきたが、1990年頃からC型肝炎の治療に試みられるようになった。単剤ではALT値の改善効果のみでウイルス排除効果は見られないが、IFNとの併用により著明な抗ウイルス効果、排除効果を示すことが明らかになり、欧米では1995年頃から併用療法がおこなわれ、わが国では2001年12月から保険での使用が可能となった。

リバビリンの1日あたりの服用は、治療効果との関連から体重1kgあたり10.6mg以上の投与量が目安とされ、わが国では体重60kg以上は800mg、60kg未満は600mgが基準投与量とされている。しかし実際この基準量を用いて治療した場合、貧血、消化器症状などの副作用の程度が予想外に強く出現する例があり、減量や中断をせざるをえない例が続出している。日本人には、この基準量はやや多く、患者の年齢、一般状態を加味して内服量を調節する必要がある。リバビリンとIFNとの併用療法の保険上の適応は、(1)高ウイルス症例の初回治療の場合(2)IFN無効例に対する再治療の場合に限定されている。IFNもIFN α 2b(イントロンA)に限定され、併用の期間も24週間までである。開発段階でおこなわれた臨床試験成績での併用療法の治療効果に関しては、1b型高ウイルス群全体のSVR率は18.0%(222例中40例)であり、通常のIFN単独治

療成績(1.5%:130例中2例)よりも有意に高いSVR率を示している。リバビリンとIFN併用療法の特徴は、治療前のHCV-RNA量に関係なくSVR例が得られる点で700KIU以上の高HCV-RNA量の者でも20%前後のSVR率を示している。

リバビリンの主な副作用は、貧血と消化器症状(食欲不振、口内炎)であり、症例によっては、Hb値で6-8g/dLの減少、低下を来たす場合がある。概して60-65歳以上の症例で貧血の副作用が強く出現することから、高齢者では、リバビリンとの併用療法の適応は慎重におこなうべきである。またリバビリンは催奇形性を示すことが明らかとなっており、生殖可能な治療対象者では治療中、治療終了6カ月間、本人以外にパートナーも完全に避妊処置をおこなう必要がある。また併用療法中の脳出血が話題となっているが、IFN単独治療例と発生頻度は、ほぼ同数であることから、現時点ではリバビリン固有の副作用とは考えられていない。

4) PEG-IFN(ペグインターフェロン)

IFNの遊離アミノ基にメトキシポリエチレングリコールを結合されたものがPEG-IFNである。40kDの分岐メトキシポリエチレングリコール1分子を共有結合させたPegIFN- α 2a(Pegasys)と12kDの単鎖メトキシポリエチレングリコールを1:1でウレタン結合させたPegIFN- α 2b(PegIntron)の2種類がある。メトキシポリエチレングリコールによって高分子化されたIFNは、投与皮下組織からの血中移行性を低下させることで、血中濃度が持続し、従来のIFNと比較して半減期が10倍以上に延長する。週1回の投与で、IFN血中濃度、抗ウイルス

効果が持続する。週1回投与でコンプライアンスが良いこと、また副作用としては投与箇所の皮膚の発赤とかゆみ程度で、いわゆるインフルエンザ様症状が極めて軽いことが特徴である。また、ウイルス陰性化にもかかわらず、ALT値異常値を示す場合が少なくないことも、このIFNの特徴である。48週間(1年)投与が基本である。PEG-IFN単独投与は、2003年12月から使用可能となり、発熱などの自覚症状が少ないことから、わが国では広く用いられている。

5) リバビリンとPEG-IFNの併用療法

最も強力な治療法といわれ、欧米では3年前から標準的治療法として一般的に用いられてきたリバビリンとPEG-IFNの併用療法が2004年12月からわが国でも使用可能となった。HCV1bでウイルス量が高い例、いわゆる難治例といわれる(1b-high)のみ、適応と限定されているも、わが国では、この(1b-high)の対象者が現在最も多いことから、2005年以後、全国の施設で一斉にこの治療法が導入されている。

難治例といわれる(1b-high)での治癒率は、通常のIFN単独24週投与方法では10%以下、リバビリンとIFNの24週投与方法では20-25%、リバビリンとPEG-IFNの48週投与方法では約50%と明らかに本治療法で治癒率が向上している(図1)。しかしながら、本治療法では、投与期間が長く、リバビリンとPEG-IFNのそれぞれの副作用、問題点を熟知した上で、個々の患者ごとに、リバビリンとPEG-IFNの量を加減する必要がある。ウイルス肝炎治療の経験が豊富な肝臓専門医がおこなうべき治療法である。