

— 原 著 —

当院における C 型慢性肝炎に対する インターフェロン療法の経験

— 副作用の軽減と SVR の向上を目指して —

矢 島 義 昭

要 旨

平成4年より平成18年までに当院でインターフェロン (INF) 治療を受けた C 型慢性肝炎患者は 135 名であった。この間を、導入期 (平成4~5年: 40 例), INF 単独療法期 (平成6~16年: 69 例), リバビリン併用期 (平成17~18年: 26 例) と定義した。それぞれの期間の SVR (完治) 率: 中止率は, 27%: 35%, 61%: 5.8%, 33%: 27% であった。導入期の中止率の異常な高さは, 副作用に対して慎重に対処したためであり, 単独療法期にはセロタイプ 2, 低ウイルス例を意識的に拾いあげた結果, 高い SVR 率となった。リバビリン併用期には難治例を積極的に治療したが貧血を始めとした副作用のために高い中止率となった。常に副作用の軽減と, SVR 率の向上の狭間でバランスを取ってきた結果であった。ペグ INF, リバビリン併用の効果については期間が短く今後の検討が必要である。

はじめに

近年のウイルス性肝炎をめぐる肝臓病学の進歩により肝臓病の臨床は様変わりした。著者が学生の頃 (昭和 40 年代) に漸く B 型肝炎の実態が明らかにされ, 研修時代 (昭和 50 年前半) にはその臨床研究が花盛りであった。やがてインターフェロン (INF) 治療が始まったが, B 型慢性肝炎に対する INF の効果は期待された程のものではなかった (e 抗原陽性から e 抗体陽性への血清変換に伴

う肝炎の沈静化は可能であるが, ウイルスの根絶は不可能であり, 従って慢性肝炎の治療も困難であった¹⁾。当時, 非 A 非 B 型肝炎として知られていた原因不明の肝炎に INF が有効との報告もみられた²⁾。その後, 非 A 非 B 型肝炎の原因の大半が C 型慢性肝炎であること, また B 型慢性肝炎以上に INF が有効であることも明らかにされ今日に至っている。

当院では救急医療という病院の根本使命がある中で意図的に INF 治療を集積してきたわけではないが, それでも平成4年の保険適応解禁より 135 例の症例数に達した。病院を去るにあたって症例を振り返り, 今後の糧とするために今回まとめてみることにした。

対象と方法

平成4年より平成18年末までの間に, 当院で INF 療法を施行された C 型慢性肝炎は 135 例であった。平均年齢は 48.1±12.1 歳で, 男女比は 5: 4 であった。

平成4年より INF が C 型慢性肝炎に保険適応となったが, 当初は全くの手探り状態で, 副作用に対する対処法もわからず異常に高い中止率となっている (導入期)。平成6年からは有効例の特徴が明らかとなり, SVR (sustained viral response) 率の高いセロタイプ 2 の症例と, 社会的, 家庭的に条件の恵まれた症例を選ぶ傾向となり, その結果高い SVR 率と低い中止率となっている (単独療法期)。平成14年からはリバビリン併用が認可されたが, 健康保険では 6 ヶ月に投与期間が限定されており, 難治例 (セロタイプ 1, 高

ウイルス) に対する SVR 率は 20~30% どまりであった³⁾。

平成 17 年からはペグ INF とリバビリンの併用療法(48 週)が認可され、難治例の SVR 率が 50% まで改善した³⁾。当院でも平成 17 年からは積極的に難治例に対して治療を開始した(リバビリン併用期)。

結 果

1. INF 療法の変遷 (図 1, 図 2)

(1) 導入期 (平成 4~5 年)

INF α -2a (ロフェロン A) と α -2b (イントロン A) が認可されたが、期間は僅かに 3ヵ月であった。この間の SVR 率, 中止率はそれぞれ 27%,

35% であった。

(2) 単独療法期 (平成 6~16 年)

平成 5 年からは INF の投与期間が 6ヵ月に延長されたこと, また, SVR が期待できるセロタイプ 2 (ジェノタイプ III, IV) を意識的に選択したこと, 等の要因で SVR 率が向上している。日本でのセロタイプの約 80% は 1 型であり, 残りの 20% がセロタイプ 2 型となる⁴⁾。如何に患者の選択がなされたかがわかる。この間の SVR 率, 中止率はそれぞれ 61%, 5.8% であった。

(3) リバビリン併用期 (平成 17~18 年)

平成 17 年からはペグ INF, リバビリン併用の 48 週投与が認可され, 難治性肝炎でも 50% の SVR が期待できるようになった。当科でもセロタ

年	インターフェロンの効能・効果に C 型慢性肝炎が追加される。	SVR	中止率
H 4 年	導入期 INF α -2a INF α -2b 3ヶ月投与の縛り	6/23 (26%)	8/23 (35%)
H 5 年			
H 6 年	6ヶ月投与 が認められる (serotype 2 が 67%)	5/17 (29%)	6/17 (35%)
H 7 年	単独療法期 平均 SVR 42/69 (61%) (serotype 2 が 46%)	3/6 (50%)	0/6
H 8 年			
H 9 年			
H 10 年			
H 11 年			
H 12 年			
H 13 年			
H 14 年			
H 15 年			
H 16 年			
H 17 年	併用期 PEG-INF とリバビリンの併用が許可 (serotype 1、高ウイルス群に拡大)	4/12 (33%)	3/12 (25%)
H 18 年			

図 1. インターフェロン療法の変遷

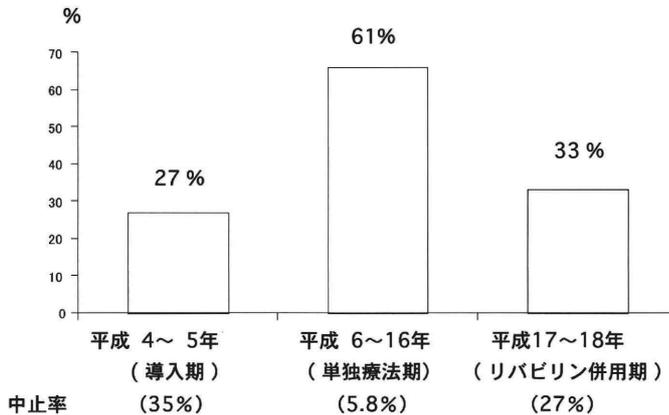


図 2. SVR と中止率の推移

イブ1, 高ウイルス症例を積極的に治療対象とするように方針転換をした。しかし, 目下のところSVR率は33%と低く, 中止率も27%に上昇している。平成18年度に開始した症例の投与期間は終了していないので今後SVR率が向上する可能性は残されている。

2. 各種 INF 療法の選択

初期導入期には INF- α 2a, INF- α 2b がひたすら用いられていたが, 平成6年以降, 様々な INF が認可となり, 当科でも INF- β , INF- α N, Consensus-INF と様々な INF を使用した。しかし難治例に対してはいずれも画期的な効果は期待でき

ず, 従って使用例も増加しなかった。平成17年にペグ INF とリバビリンの48週投与が認可になると当科でも難治例に対して積極的にペグ INF とリバビリンを使用した (図3)。

3. 中止例の内訳

初期導入期においては鬱病, 倦怠感, 悪心・嘔吐, 薬疹, 等で中止することが多かった。しかしその後, これらの副作用に対する対処法が分かってくると継続が可能となった。鬱病は精神科での投薬で, 薬疹も皮膚科での処置で一過性に消褪することが多かった。また鬱病は家庭内での協力, あるいは職場での理解がえられない患者においては

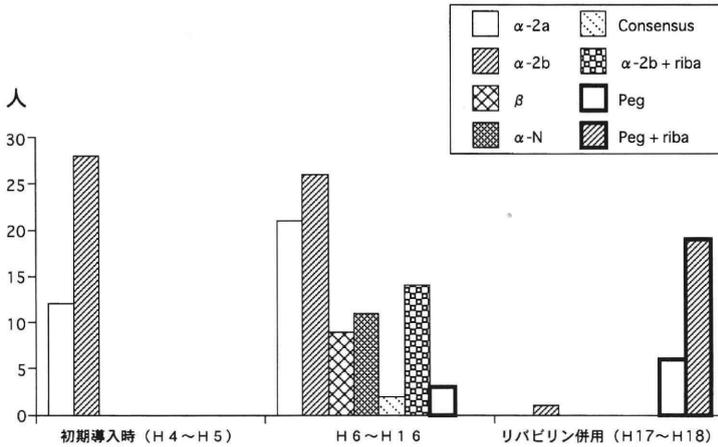


図3. 各種インターフェロン療法の選択

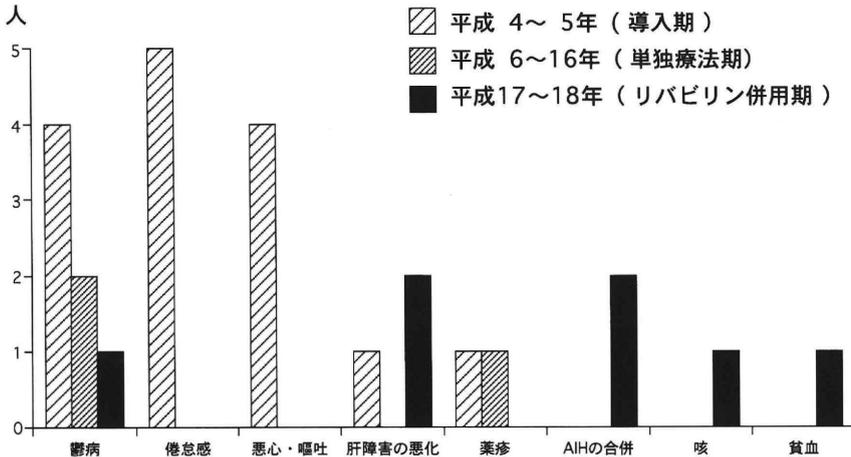


図4. 中止例の内訳

精神的に追い込まれて発病することが多い。従って、この点においても INF 療法の適格者の選択がされた。リバビリン併用期になり中止例が増した原因は、それ以前にはなかった新しいタイプの副作用が出てきたため、自己免疫性肝炎の合併例、頑固な咳(肺線維症の疑い?)、リバビリンによる貧血等であった(図4)。

4. 再治療例

再治療例は10例あり、初期の2例はセロタイプ2の高ウイルス例であったが、その後は原則としてセロタイプ1、高ウイルスの難治例であった。初

回治療で一時的な肝機能の正常化とウイルスの陰性化が達成された TR (transient response)例は SVR となる確率が高かったが、初回に NR(no response)であった症例は再治療、再々治療でも SVR を達成できない例もあった(表1)。

5. サブタイプとウイルス量よりみた SVR の比較

全135例中で、サブタイプとウイルス量の測定が行われていた95例を対象に SVR 率の比較をした。平成4年からの治療法の進歩、変遷があるが、セロタイプ2の低ウイルス症例は100%の

表1. 再治療例

1)	58M	セロタイプ2, 高ウイルス	→ フェロン 6MU (耳鳴り悪化) → ロフェロン A 9MU (上肢のシビレの悪化)	→ 中止
2)	28M	セロタイプ2, 高ウイルス	→ フェロン 6MU (TR) → ロフェロン A 9MU	→ SVR
3)	45M	セロタイプ1, 高ウイルス	→ フェロン 6MU (TR) → イントロン A 6MU (TR) → ロフェロン A 9 MU+リバビリン併用	→ SVR
4)	44M	セロタイプ1, 高ウイルス	→ イントロン A 10 MU (TR) → ペグイントロン+リバビリン併用	→ SVR
5)	31M	セロタイプ1, 高ウイルス	→ ロフェロン A 9MU (NR) → ペグイントロン+リバビリン併用	→ NR
6)	52F	セロタイプ1, 低ウイルス	→ スミフェロン (TR) → イントロン A+リバビリン併用	→ SVR
7)	42M	セロタイプ1, 高ウイルス	→ イントロン A (NR) → イントロン A+リバビリン併用	→ NR
8)	51F	セロタイプ1, 高ウイルス	→ アドバフェロン 12MU (NR) → イントロン A+リバビリン併用	→ SVR
9)	60M	セロタイプ1, 低ウイルス (腎不全合併例)	→ イントロン A 3MU (TR) → イントロン A 6MU	→ SVR
10)	51M	セロタイプ1, 高ウイルス	→ スミフェロン 6MU (TR) → ペグイントロン+リバビリン併用	→ SVR

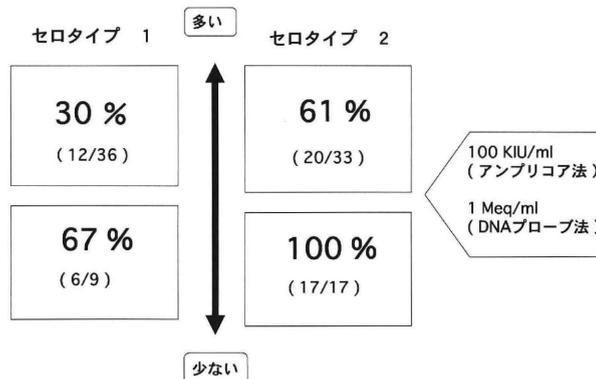


図5. サブタイプとウイルス量よりみた SVR の比較

SVR率であった。一方で、セロタイプ1の高ウイルスの難治例は30%のSVRにとどまっていた。今後、ペグINFとリバビリンの併用例の症例数が増していけば、各群のSVR率の改善が期待される(図5)。

考 案

C型慢性肝炎のINF療法の画期的な治療法ではあるが、未だに治療に抵抗性の難治例が存在し、また副作用も肺線維症のように死に至りうる重篤なものから、鬱病、その他様々なものが知られている。幸い著者は重篤な副作用には遭遇していないが、極力安全に治療できそうな適格者を選別してきたという事情がある。今後、安全、確実な治療法の確立が待たれるところである。

平成4年からの初期導入期においては副作用の対処法が分からず、中止になる例が多かった。その後、経験を蓄積し、また他施設の経験に学ぶことにより、多くの副作用出現例を中止することなく継続できるようになった。例えば導入期に最も中止理由として多かった高度の倦怠感、悪心・嘔吐は通常は一過性のもので補液等で凌ぐことが可能であった。また、鬱病については精神科医の適切な処方で症状は改善した。薬疹も多くは抗ヒスタミン剤の服用、塗布で一過性に経過した。その結果、単独療法期(平成6~16年)における中止率は虎の門病院の単独療法での中止率4.6%⁹⁾に近い5.8%まで低下した。しかし、リバビリン併用期になると再び中止率は上昇した。これは、リバビリン特有の貧血等の副作用⁶⁾と、従来であれば除外していた比較的高いリスクの高い患者をも対象としたためと考えている。リバビリン併用期の中止例のなかで特筆すべきは自己免疫性肝炎の合併である。当初は改善傾向にあった肝障害の悪化を契機に診断されて、ステロイドの使用で肝障害の正常化をみている。2例ともセロタイプ1、高ウイルスのいわゆる難治例であった。抗ウイルス療法が強化される過程で、懸念されていた自己免疫疾患の誘発・悪化⁷⁾が今後問題となる可能性がある。

初めて保険認可されたINFは α -2a、 α -2bであったが、その後INF β 、 α -N、コンセンサスINF

が認可された。特にコンセンサスINFは13種類のINFの活性度の高い領域の遺伝子配列を基に合成された遺伝子組換えINFで天然型に比して有用であると期待された⁸⁾。しかし、まもなくリバビリン併用INF療法が導入され、さらに高い有用性が確認されるとその後はあまり使用されなくなった^{9,10)}。当科での経験では、コンセンサスINFはセロタイプ2、低ウイルス例ではSVRとなったものの、セロタイプ1、高ウイルスの難治例には無効であり、そのような症例はINF α -2bとリバビリンの併用での再治療でSVRとなっている。この症例を経験以後は、当科ではコンセンサスINFではなくリバビリン併用療法へと全面的に移行した。その後の学会での趨勢¹¹⁾を振り返れば、この時にリバビリン併用療法へと全面的に舵取りしたことの正しさを確信している。

再治療例は10例あるが、一般に言われているように、一時的にも血中ウイルスが陰性化し、肝障害が正常化しているTR例は再治療でSVRになる傾向にある。一方で、NR例は最強のペグINF、リバビリン併用療法でも3例中1例のみでSVRとなっている。今後の画期的な治療法の出現が待たれるところである。

最後に、サブタイプとウイルス量が測定されていた95例についてサブタイプとウイルス量別にSVR率を比較したが、セロタイプ2、低ウイルス群は100%のSVR率であった。頻度こそ少ないが、この群の患者は積極的にINF治療を勧めるべきである。一方、セロタイプ1、高ウイルスのいわゆる難治群のSVRは30%に留まっている。今後、現在進行中のペグINF、リバビリン併用療法で既報告のとおり50%まで改善するのか、慎重に症例を重ねていきたいと考えている。

仙台市の中心的な救急病院にあって、積極的な患者の集積はできなかったが、数が少ない結果、一例一例手造りの治療ができたのではとの自負はある。今後も規模は縮小しても肝臓専門医として生きていくことになるので当院での経験、患者さんとの出会いを糧に精進していきたいと考えている。

文 献

- 1) Lever AML, et al: Treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Trop Med Common Dis* **1**: 377-393, 1986
- 2) Hoofnagle JH, et al: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Eng J Med* **315**: 1575-1578, 1986
- 3) 泉 並木 他: C型慢性肝炎—抗ウイルス療法の治療効果—リバビリン併用, PEG-INFNについて. **43**: 436-441, 2002
- 4) Okamoto H, et al: Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* **73**: 673-679, 1992
- 5) 熊田博光: 日本におけるC型慢性肝炎治療の新たな挑戦—副作用を最小限にとどめるための工夫—. 第10回日本肝臓学会大会ランチョンセミナー (2006, 札幌)
- 6) Russmann S, et al: Ribavirin-induced anemia, mechanisms, risk factors and elated targets for future research. *Curr Med Chem* **13**: 3351-3357, 2006
- 7) Colon KC, et al: Exacerbation of symptom of autoimmune diseases in patients receiving alfa-interferon therapy. *Cancer* **65**: 2237-2242, 1990
- 8) Suzuki H, et al: A multicenter randomized, controlled clinical trial of interferon alfacon-1 in comparison with lymphoblastoid interferon-alfa in patients with high titer chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* **22**: 1-12, 2002
- 9) McHutchison JG, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **339**: 1485-1492, 1998
- 10) Buckworld VE: Implications of finding synergic in vitro drug-drug interactions between interferon-alfa and ribavirin for the treatment of hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother* **53**: 413-414, 2004
- 11) 谷川久一: 本邦におけるC型肝炎治療の現状と展望. *肝胆膵* **53**: 5-7, 2006