

生化学部門

免疫血清部門

尿一般部門

細菌部門

先天性代謝異常部門

血液一般部門

病理部門

細胞診部門



C型肝炎ウイルス(HCV)感染症の検査と臨床【後編】 ～HCV 感染症の治療について～

■ C型慢性肝炎治療の基本方針 ■

C型肝炎の治療は、以下の3点に重点をおいて実施します。治療法の選択においては、肝炎の活動度、肝線維化の程度、HCVの量および型、年齢、全身状態などを総合的に判断して決定します。

①抗ウイルス療法によるHCVの駆除

インターフェロン単独治療、インターフェロン+リバビリン併用療法などの抗ウイルス療法によりHCVを駆除し、完全治癒を図ることが第一の選択肢となります。

②肝庇護療法(抗炎症療法)による肝線維化進展の抑止または遅延

強力ネオミノファーゲンCの静注やウルソデオキシコール酸の内服などの肝庇護剤を使用し、肝の線維化進展を抑止します。抗ウイルス療法の適用にならない場合や抗ウイルス療法を行なったものの効果が得られなかった場合が対象となります。

③画像診断と腫瘍マーカーを用いた肝癌の早期発見と早期治療

すでに肝癌の発症リスクが高い状態にまで進展している場合は、画像診断や腫瘍マーカーを用いた定期的な検査に加えて肝庇護療法も併用し、肝癌の早期発見・早期治療により延命を図ります。

■ C型慢性肝炎の抗ウイルス治療における歴史的変遷 ■

1992年	インターフェロン(以下IFN)がC型肝炎の治療薬として最長6か月の期限付きで認可される。	日本人に多く、難治性とされる「ジェノタイプ1b型かつ高ウイルス量」の患者さんでは、 ウイルスの排除率はわずか約5% にとどまる。
2001年	IFNと、核酸アナログ製剤である「リバビリン(レベトール)」 ^(注1参照) との併用療法が認可される。	この「IFN」+「リバビリン(レベトール)」の併用療法により、「ジェノタイプ1b型かつ高ウイルス量」の患者さんの ウイルス排除率は20% まで上昇。また「ジェノタイプ1b型かつ高ウイルス量」以外の患者さんでは76%の排除率となる。

2002年	「IFN 単独療法」 ^(注2 参照) の投与期間は従来最長 6 か月と決められていたが、投与期間の制限が廃止され長期投与が可能になった。	
2003年	新薬の「ペグ-インターフェロン(以下 PEG-IFN) α 2a(ペガシス)」 ^(注3 参照) が認可され、単独投与による抗ウイルス治療が開始される。	この治療による「ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量」の患者さんの <u>ウイルス排除率は 24%</u> であった。
2004年	「PEG-IFN α 2b(ペグイントロン)」が登場し、「ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量」の患者さんを対象とした「PEG-IFN α 2b(ペグイントロン)」+「リバビリン(レベトール)」併用療法が認可(48 週間投与)され、同年併用療法が開始される。	これにより「ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量」の患者さんの <u>48 週間投与でのウイルス排除率は 50~60%</u> と飛躍的に上昇した。
2005年	「ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量」以外の患者さんを対象とした「PEG-IFN(ペグイントロン)」+「リバビリン(レベトール)」併用療法も追加承認(24 週間投与)される。	これにより「ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量」以外の患者さんにおいては、 <u>24 週間投与でのウイルス排除率は約 90%</u> となる。
2007年	「PEG-IFN α -2a(ペガシス)」+「リバビリン(コペガス)」の併用療法が認可される。	臨床試験結果によると「ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量」の患者さんの <u>24 週間投与でのウイルス排除率は 59%</u> となっている。
2008年	ウイルス除去療法(VRAD)が保険適用される。ウイルス量が多いこと、IFN と併用することが保険適用の条件。 この療法は、血液を一旦外に取り出し、医療機器に通すことでウイルスを除去する方法。除去された血液は再び体内に戻される。	

(注1) 「リバビリン」商品名:レベトール(シエリングプラウ社)/コペガス(ロッシュ社)
「リバビリン」は、DNA および RNA ウイルスに対して幅広い抗ウイルス活性を有する。HCV に対しては IFN あるいは PEG-IFN と併用することで HCV 排除に向け大きな効果を発揮する。特に、難治性の「ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量」のケースに対して PEG-IFN+リバビリンの併用療法を用いるとウイルス排除率が各段に高まることが確認されている。また、IFN 単独療法無効例や IFN 単独療法後再燃例においても高い効果が得られている。

(注2) 「IFN 単独療法」

患者さんの諸事情により IFN とリバビリンとの併用療法が受けられない場合には IFN 単独長期療法を考慮する。この方法でウイルスが完全に排除された場合はもちろん、ウイルスが完全排除されなくても、肝機能が改善された場合には肝硬変・肝癌への進行が抑制されることが確認されている。

(注3) 「PEG-IFN」 商品名：ペグイントロン(シェリングプラウ社)/ペガシス(ロッシュ社)

PEG-IFN は高分子のポリエチレングリコール(PEG)を IFN の表面に結合させたもので、PEG の結合により IFN は高分子粒子となり、一度投与した IFN の血中濃度は長時間の安定維持が可能となった。そのため、従来の IFN は少なくとも週 3 回の投与が必要であったが、PEG-IFN では週 1 回の投与で済むようになり、患者さんの負担が大幅に軽減された。ただし、IFN で認められている「IFN 自己注射」は副作用の観点から認められていない。

■ C型慢性肝炎患者に対する治療ガイドライン2008 ■

厚生労働省治療標準化研究班による「C型慢性肝炎治療ガイドライン 2008」が発表されていますので、以下にお示しします。

初回治療ガイドライン

	ジェノタイプ1	ジェノタイプ2
高ウイルス量 1Meq/mL以上 5.0LogIU/mL以上 300fmol/L以上	PEG-IFN α 2b(ペグイントロン) +リバビリン(レベトール) 併用療法 48週間 PEG-IFN α 2a(ペガシス) +リバビリン(コペガス) 併用療法 48週間	PEG-IFN α 2b(ペグイントロン) +リバビリン(レベトール) 併用療法 24週間
低ウイルス量 1Meq/mL未満 5.0LogIU/mL未満 300fmol/L未満	IFN 単独療法 24週間 PEG-IFN α 2a(ペガシス) 単独療法 24~48週間	IFN 単独療法 8~24週間 PEG-IFN α 2a(ペガシス) 単独療法 24~48週間

C型慢性肝炎治療ガイドライン2008(厚生労働省治療標準化研究班)

初回治療ガイドラインの補足：

1. 高ウイルス量症例では、ジェノタイプにかかわらず、PEG-IFN+リバビリンの併用療法が推奨されている。
2. リバビリン併用療法の治療期間はジェノタイプとウイルス量によって異なっており、ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量では通常 48 週間、それ以外は通常 24 週間となっている。

再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)の再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治療目的の治療か、進展予防(発癌予防)を目指したALT値の正常化、あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

- 1 初回IFN無効例への再投与はPEG-IFN+リバビリン併用療法が治療の基本である。
- 2 リバビリン併用療法の非適応例あるいはリバビリン併用療法で無反応例では、IFNの長期投与が望ましい。なお、IFN α (PEG製剤を除く)は、在宅自己注射が可能。
- 3 IFN非適応例およびIFNでALT値の改善が得られない症例は、肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
- 4 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値は、Stage1(F1)では持続的に基準値の1.5倍以下にコントロールする。Stage2-3(F2-3)では極力正常値ALT \leq 30IU/Lにコントロールする。
- 5 リバビリン併用療法を行う場合には、治療効果に寄与する因子である年齢、性別、肝疾患進行度、HCVウイルス遺伝子変異(Core領域70, 91の置換、ISDR変異)などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

C型慢性肝炎治療ガイドライン2008(厚生労働省治療標準化研究班)

再治療ガイドラインの補足：

1. 1b型かつ高ウイルス量症例へのPEG-IFN+リバビリン併用療法 投与期間延長(72週間投与)の基準：
投与開始12週後にHCV-RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV-RNAが陽性(リアルタイムPCR)で36週までに陰性化した例では、プラス24週(トータル72週)の投与期間延長が望ましい。
2. 1b型かつ高ウイルス量症例へのPEG-IFN+リバビリン併用療法で、投与開始24週後にHCV-RNAが陽性でも、ALT(GPT)が正常化例では48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT(GPT)値正常化維持をめざす。
3. PEG-IFN+リバビリン非適応例・無反応例に対するIFN単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間歇投与とし、最大8週間でHCV-RNAが陰性化しない症例は通常量の半分を長期投与する。

発癌抑制をめざした血清ALT(GPT)正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

厚生労働省治療標準化研究班では、これまで肝機能が正常なため治療が行われていない症例に対しても、血清 ALT (GPT) 値と血小板数を目安に治療開始のタイミングを決めるためのガイドラインを公表しています。以下にそのガイドラインをお示しします。

	血小板数 15万/ μ L以上	血小板数 15万/ μ L未満
血清ALT値 30IU/L以下	2～4か月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行し、F2A2以上の例に抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2～4か月毎に血清ALT値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。
血清ALT値 31～40IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	慢性肝炎治療に準ずる。 [*]

※遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

C型肝炎治療ガイドライン2008(厚生労働省治療標準化研究班)

■ 肝庇護療法(抗炎症療法) ■

【目的】ウイルスを体内から排除する効果はありませんが、肝機能を改善して肝炎から肝硬変、肝臓への進行を抑制します。

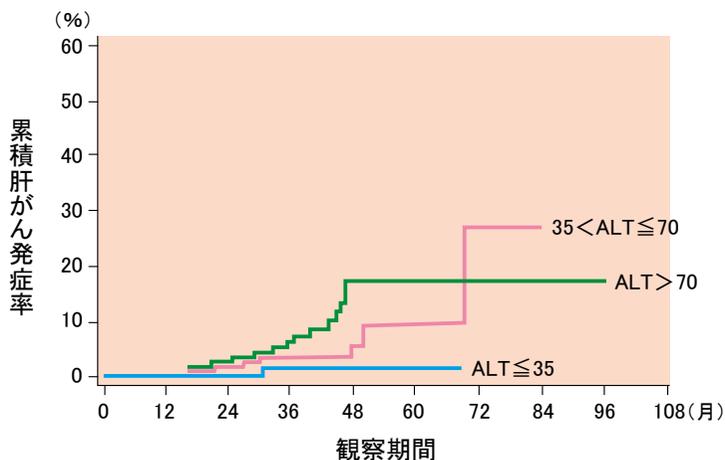
【意義】肝機能を正常に保てば、肝臓の発生リスクが軽減します。

抗ウイルス療法により体内の HCV を駆除してしまうことが第一の選択肢ですが、それが困難であれば、次に肝機能 AST (GOT)、ALT (GPT) をできるだけ正常に近づけることを目指します。たとえウイルスが完全に駆除できなくても、AST (GOT)、ALT (GPT) を長期間できるだけ低い値に保つことができれば、肝臓の発生リスクを軽減できることがわかっています。(次頁図参照)

この療法は、IFN やリバビリンを用いた抗ウイルス療法でウイルスが完全に駆除できなかった場合のほか、患者さんの体調、合併症などにより抗ウイルス療法が不可能であった場合にも適用となります。

◆ALT値別累積肝がん発生率◆

ウイルスが消失しなくてもALT(GPT)を低く保つことで肝がんの発生率は低くなる



[笠原彰紀、林紀夫：臨床消化器内科2000;15:1511-1516]

▼代表的な肝庇護療法薬

①グリチルリチン配合剤（商品名：強力ネオミノファーゲン C）

肝臓の細胞膜を強化し、肝細胞の破壊を防ぐ作用があります。肝機能を正常に近い状態に保つことで肝がんの発生を減少させる可能性が報告されています。副作用として、まれに高血圧、浮腫、血清カリウム値の低下が認められます。

②ウルソデオキシコール酸（商品名：ウルソ錠）

肝臓の胆汁の流れをよくし、肝臓にエネルギーを蓄積することにより、肝機能を改善します。重い副作用はあまり認められません。

③漢方薬

小柴胡湯（しょうさいこうとう）が代表的で、抗炎症作用を示すことが知られています。この薬は、血清のトランスアミナーゼ値を低下させ、肝機能を改善するといわれています。間質性肺炎を起こす可能性があるため IFN との併用はできません。



ワクチン化を阻むHCVの巧妙なしくみ

一般に、ウイルスに感染した場合には、ウイルスに対する免疫機序が働いてウイルスの増殖を抑制したり、排除したりすることができます。ところが、HCV の場合はウイルスの外殻(エンベロープ)の一部が非常に変異を起こしやすいため、HCV に感染した宿主がこの部分に対する抗体を作った時には、すでにウイルスエンベロープのタンパク構造に変異が起こっているため、うまく抗原抗体反応を行うことができません。このように、HCV には宿主に感染防御抗体(中和抗体)を作らせないという特有の性質を持っています。

チンパンジーの HCV 感染実験においても、HCV に持続感染させたチンパンジーのウイルスエンベロープが次々と変異していくのと同時に、変異する前のエンベロープに対する抗体が次々と作られていることが明らかになっています。つまり、宿主の抗体の攻撃から逃れるように、抗体が反応できないエンベロープに着替えながら(変異を繰り返しながら)、HCV は持続感染状態を維持しているのです。

HCV はこのような特徴を持っているため、現在のところ、感染を予防するために有効なワクチンや免疫グロブリンはまだできていません。

(文献3から 一部改変)

参考文献：

1. 慢性肝炎の治療ガイド 2008(社団法人 日本肝臓学会、2007年12月)
2. 慢性肝炎診療のためのガイドライン 平成19年度(社団法人 日本肝臓学会、2007年12月)
3. HCVとC型肝炎 Q&A 集 広島県地域保健対策協議会 慢性肝炎患者対策専門委員会、2006年4月)
4. C型肝炎治療ガイドライン 2008(厚生労働省治療標準化研究班 熊田班長)
5. C型肝炎 新しい治療・新しい可能性(シェリング・プラウ株式会社ホームページ)
6. 肝炎ウイルス十話・続肝炎ウイルス十話(特殊免疫研究所ホームページ)

《予告》

次号は尿一般部門から、「慢性腎臓病(CKD)についての研修会参加報告」をお届けいたします。

担当:熊川良則(精度保証室科長補佐)
文責:前田亮(臨床部長)