

「肝臓内科レター第67号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方にはいつも大変お世話になっております。昨月の豪雨災害の被災者の方々にお悔やみとお見舞いを申しあげます。今回は飯塚病院肝臓内科のC型肝炎のインターフェロン治療の、各種治療法ごとのウイルス除去成功率と、HCV 遺伝子型別に見た治療成績についてです。

<インターフェロン治療法の分類と変遷>

インターフェロン治療法の分類

インターフェロン単独投与	通常型インターフェロン単独 (IFN単独)
	ペグインターフェロン単独 (PEG-IFN単独)
インターフェロン・リバビリン併用	通常型インターフェロン・リバビリン併用 (IFN+RBV)
	ペグインターフェロン・リバビリン併用 (PEG-IFN+RBV)
プロテアーゼ阻害剤・ペグインターフェロン・リバビリン併用 (PI併用)	

前号からの繰り返しになりますが、インターフェロン治療は、インターフェロンの種類と併用薬の組み合わせによって、左の表のように分類されます。

下の図は年代ごとの治療法の変遷を略図にしたものですが、1992年のインターフェロン治療が始まった頃は、併用薬はなかったため、HCVの遺伝子型やウイルス量(HCV-RNA量)に関わらず、インターフェロン単独投与が行われていました。その後ウイルス量が多い症例にリバビリン内服が併用されるようになり、インターフェロンが通常型から副作用が軽いペグ化製剤に代わり、それでもなお、難治であった1型・高ウイルス量の症例に対してプロテアーゼ阻害剤が併用されるようになって、経口抗ウイルス薬DAAの時代が変わる、という流れになっていました。

HCV遺伝子型とRNA量別でのインターフェロン治療の変遷

遺伝子型	HCV-RNA量	主たる治療法					
1型	高	IFN単独	IFN RBV	PEG-IFN+RBV	PI併用	DAA	
	低	IFN単独	PEG-IFN単独				
2型	高	IFN単独	IFN RBV	PEG-IFN + RBV		DAA	
	低	IFN単独	PEG-IFN単独				
年代		1992	2001	2004	2011	2014	2015

<インターフェロン療法の種類別に見たHCV除去成功率>

まずは、治療法別のインターフェロン療法の治療成績を見ていきたいと思います。HCV除去に成功したかどうかは、インターフェロン治療が終了した後24週間が経過した時点でのPCR検査で血中HCV-RNAが陰性であったかどうか(ウイルス学的持続陰性化 Sustained Virological Response: SVR)で判定されます。ちなみに最近のDAA治療では、治療終了後12週時点の結果でほぼ判定できるとされ、再感染の疑いがある人を除けばHCV-RNAが12週陰性化を確認した後に24週で陽転化するのは極めて稀ですが、インターフェロン時代は、12週目SVR確認した後、24週で陽転化することが時々ありました。

各種インターフェロン療法でのウイルス除去成功率 (飯塚病院肝臓内科1995-2016年)

治療法の種類 (略称)	症例数	男女比	平均年齢	SVR24達成
通常型インターフェロン単独 (IFN単独)	215	132:83	53.4±15.5	73 (34%)
ペグインターフェロン単独 (PEG-IFN単独)	253	144:109	55.1±15.4	168 (66%)
通常型インターフェロン+リバビリン (IFN+RBV)	205	121:84	53.7±12.5	81 (40%)
ペグインターフェロン+リバビリン (PEG-IFN+RBV)	579	320:259	56.1±13.0	270 (47%)
プロテアーゼ阻害剤併用 (PI併用)	99	51:48	61.4±8.7	76 (77%)
合計	1351	768:583	55.5±13.7	668 (49%)

上の表が各種インターフェロン治療別の HCV 除去成功率 (SVR24 達成率) を見たものです。ペグインターフェロン単独での治療成績がかなり良く見えますが、これは、治療が奏効しやすい低ウイルス量の症例が主体であるためです。

＜HCV 遺伝子型 1 型、2 型別で見た HCV 除去成功率＞

下の表は HCV 遺伝子型別に除去成功率を見たものです。1 型 (ほとんどが 1B 型) で苦戦しているのが良くわかると思います。特に 300 人近くの最も多くの患者さんが治療を受けていたペグインターフェロンとリバビリン併用療法 (PEG-IFN+RBV) では、除去成功率が 35%に過ぎませんでした。この治療法は国内の治験での除去成功率が「ペグイントロン+レボトル」で 48%、「ペガシス+コペガス」で 59%と報告されて期待されていたのですが、とても残念な結果でした。

この治験とわれわれの実臨床での大きな差ができた理由については、当時は、ウイルス学的要因としては、インターフェロン抵抗性が高い「HCV 筑豊株」があるのではないかと、宿主要因としては、インターフェロンの効果に関連する「IL28B 遺伝子多型」が筑豊では偏っているのではないかと、などを疑っていました。

各種インターフェロン療法のゲノタイプ別ウイルス除去成功率 (飯塚病院肝臓内科1995-2016年)

HCV遺伝子型	1型すべて	1B	2型すべて	2A	2B
治療法の種類	SVR24達成率 (ITT:除去成功例/導入例)				
IFN単独	12% (9/73)	10% (7/67)	49% (27/55)	52% (24/46)	33% (3/9)
PEG-IFN単独	50% (33/66)	49% (31/63)	73% (128/175)	75% (107/142)	60% (18/30)
IFN+RBV	20% (24/119)	20% (23/114)	66% (53/80)	75% (38/51)	52% (15/29)
PEG-IFN+RBV	35% (105/296)	34% (99/288)	59% (161/275)	60% (108/180)	56% (53/95)
PI併用	77% (72/94)	76% (70/92)	—	—	—

これらのウイルス要因・宿主要因については、プロテアーゼ阻害剤が登場したインターフェロン時代の終盤から DAA 治療の時代にかけて調べることができるようになりました（保険診療で調べられる範囲ではないので、研究費をかなり使用しました）。結果、ウイルスには特別な変異が多かったりすることもなく、筑豊地区の IL28B 遺伝子多型の割合にも特別なものはありませんでした。

われわれがたどりついた考察としては、副作用が強いインターフェロン治療の治験に参加できるのは、身体条件が良い人に限られるため、これが飯塚病院肝臓内科での実臨床データとの差になったのだろう、というものでした。後に、副作用が極めて軽微な DAA 治療においては、治験成績と実臨床データに全く差がなかったことはこのことを裏付けしていると思います。

なお、今回の集計では 2 型の治療成績も良くないのですが、これは治療企図解析（ITT 解析：治療を企図した症例すべてを含める解析）を表示しているため、治療終了後 24 週後の効果判定の採血を受けずにドロップアウトした人がかなり存在することが理由の一つで、C 型肝炎の感染が蔓延した背景の一部を暗示しているものでもあります。

飯塚病院肝臓内科では 1995 年から 2020 年の間に、インターフェロンと DAA 治療をあわせると、のべ 2000 人を超える C 型肝炎の治療を行ない、1500 人以上の患者さんでウイルス除去ができていました。ほとんどが先生方にご紹介いただいた患者さんがたであり、おかげをもって我々がこの診療圏の C 型肝炎撲滅を目指す責務を果たしていることをつくづく実感します。改めて深く御礼申し上げます。

今回は C 型肝炎のインターフェロン治療に関する飯塚病院肝臓内科の臨床研究についてまとめておきたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
田中 紘介		●	○/●	●	
栗野 哲史	○		●		●
森田 祐輔	●				○/● (10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間（○初診・●再診） 8:00~11:00