

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2020年9月9日

TEL0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <https://aih-net.com>

「肝臓内科レター第68号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

暑さもようやく少しずつやわらいできましたようです。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、C型肝炎のインターフェロン治療に関する、当時の飯塚病院肝臓内科からの研究発表について述べておきたいと思えます。

<飯塚病院肝臓内科のインターフェロン関連の学会報告>

ほんの数年前まで、われわれ肝臓専門医が診療する患者さんのゆゑに半分以上はC型肝炎とそれによる肝硬変・肝癌でした。肝臓関連の学会・研究会でもC型肝炎は常に大きく取り扱われており、インターフェロン治療の集計報告が無数に発表されていました。今回調べてみると、飯塚病院肝臓内科からも1999年以降で合計20回以上、インターフェロン治療に関連した演題の学会・研究会発表をおこなっていました。一つ演題ができると、ほぼ同じ内容でいくつかの学会・研究会で使い回しますから、それらを整理して主要な学会の発表のみを表示すると左の6つになります。

飯塚病院肝臓内科からのインターフェロン関連の主な学会報告

第42回 日本肝臓学会総会 (2006.05.25-26 国立京都国際会館 京都)
C型肝炎に対するペグインターフェロンα2aの使用経験
山下尚毅、田中正剛、千住猛士、本村健太、小柳年正、坂本 茂

第10回 日本肝臓学会大会 (2006.10.11-12 札幌コンベンションセンター他 北海道)
C型肝炎に対するペグインターフェロンα-2b+リバビリン併用療法の効果および副作用
千住猛士、田中正剛、矢田雅佳、本村健太、小柳年正、坂本 茂

第11回 日本肝臓学会大会 (2007.10.18-19 神戸国際会議場他 神戸市)
当院におけるPegIFNα-2b+Ribavirin併用療法の使用経験(高齢者への投与の検討も含めて)
千住猛士、宮崎将之、矢田雅佳、本村健太、小柳年正、坂本 茂

第3回 日本肝臓学会西部会 (2007.12.07-08 長崎新聞文化ホール、長崎ブリックホール 長崎)
当院におけるC型肝炎に対するウイルス型、量別の各インターフェロンの治療効果
千住猛士、矢田雅佳、宮崎将之、本村健太、小柳年正、坂本 茂

第95回 日本消化器病学会総会 (2009.05.07-09 ロイトン札幌 札幌市)
即時ウイルス学的反応を示す低ウイルス量C型肝炎患者に対するPEG-IFN単独短期治療の有効性
矢田雅佳、田尻博敬、崎山裕美子、本村健太、小柳年正、増本陽秀

第21回 日本消化器関連学会週間 (2013.10.09-12 グランドプリンス新高輪 東京都港区)
3剤併用療法におけるテラプレビル投与量の検討—初期治療効果と貧血重症度からの解析—
矢田雅佳、本村健太、森田祐輔、千住猛士、小柳年正、増本陽秀

と左の6つになります。

内容はそれぞれの時点での新規治療法の効果・副作用や、投与方法の工夫などの内容が中心です。当時の学会では、特にインターフェロン関連に関しては、常に同じような演題がひしめきあっている状況で、飯塚病院の演題もそのひとつであることが多かったのですが、1つだけ、5番目の演題は、インターフェロン治療開始早期の反応で対象症例を選択して、短期間の治療でウイルス除去を高率に成功する方法を確立した報告で、最終的に論文化できました。今回はその内容について述べたいと思えます。

<研究の背景—インターフェロン治療直後のウイルス量の変化と治療効果>

インターフェロン治療はウイルス除去成功率が低かったため、治療効果を予測する指標に関する研究が多く行われました。ウイルスの遺伝子型が1型か2型か、ウイルス量が多いか少ないか、などのウイルス側の因子は早期に判明し、その後インターフェロン治療に対する反応性についての研究が始まりました。その中で、インターフェロン治療導入直後のウイルス量の変動を調べる研究が行われていました。

まだ従来型インターフェロン単独療法しかなかった時代ですが、私たち飯塚病院肝臓内科スタッフの所属教室である九州大学第三内科の肝臓研究室では、インターフェロン投与開始前、24時間後、48時間後の採血を行いHCV-RNA量の反応を見ていました。その結果、最初の24時間でのウイルス量の減少の仕方(指数関数的減衰勾配)はウイルス除去成功の予測因子となることがわかりました(J Gastroenterol Hepatol 16:29-33:2001)。こ

の減衰勾配は、ウイルスの遺伝子型や使用されたインターフェロンの種類には関係がありませんでした。言い換えると、ウイルス遺伝子型やインターフェロンの種類にかかわらず、治療開始 24 時間後にウイルスの減少幅が大きいほうがウイルス除去できる可能性が高いということです。共著に加えていただいたこともあります。ちょうど 1999 年に私が九大から飯塚病院に赴任する前にデータがある程度出ていたので、私の頭に残っていました。

＜従来型インターフェロンでの低ウイルス量症例に対する短期投与の試み＞

下の図は前号でも使用したもので、C 型肝炎ウイルスの遺伝子型とウイルス量による治療法の変遷を示したものです。C 型肝炎ウイルス量 (HCV-RNA 量) が低い症例は、遺伝子型にかかわらず、従来型インターフェロン単独療法もしくはペグインターフェロン単独療法で十分な効果が期待できるとされていました (赤枠)。

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				
		1992	2001	2004	2011	2014
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			

ただし、治療期間は 24-48 週間と長く、従来型インターフェロンは最初の 2 週連日と以後週 3 回の皮下注射、ペグインターフェロンは週 1 回の皮下注射が必要で、副作用の問題もあります。

飯塚病院に赴任して実臨床で症例をたくさん見るようになると、インターフェロン投与初期の高熱・倦怠・食欲不振などの副作用に耐えきれず、治療を中断する患者さんが少なからずありました。多くの場合ウイルス除去はできていないのですが、中に数名、あっさりとウイルスが消失してしまう人がいるのです。学会等でも中断例や短期

投与での奏功例の報告が散見されていました。そこで、低ウイルス量の場合には短期投与を試みることにし、その基準を考えました。九大では投与開始後 24 時間、48 時間でのウイルス量を見ていましたが、インターフェロン投与開始翌日の採血は、臨床的にはほとんど必要性がないのでオーダーに抵抗を感じます。さらに、PCR による HCV-RNA 定量法は、2007 年末に測定域が広いリアルタイム PCR 法が出るまでは、微量域での精度に問題があったため、ウイルス量を測定する「定量」とは別に、陰性化を判定する「定性」の検査があり、これらを同時に提出すると当然査定されます。しかも PCR 検査は保険診療では月 1 回しか認められませんから、インターフェロン開始後のウイルス量の変化や陰性化の時期を厳密に見るために同一月に何度も提出することはできません。思案した結果、低ウイルス量症例では、投与開始後 1 週間の時点で HCV-RNA の定性検査を行って、ウイルスが陰性化していたら 12 週で投与を終了してみることにしました。

今ではこのようなパイロット研究は、倫理委員会の審査による認可を得て、患者さんの同意取得の必要がありますが、2002-2004 年頃は厳密ではありませんでした。この設定で 20 例程度治療してみると、ほぼ全例ウイルス除去に成功していました。ただ、この結果を学会などで報告する前に、従来型インターフェロンの時代が終わってペグインターフェロンに切り替わったので、またやり直すことになりました。

＜ペグインターフェロンでの低ウイルス量症例に対する短期投与の試み＞

ペグインターフェロンは週 1 回投与が可能になった徐放性ですが、投与初期のウイルスの反応は従来型インターフェロンに比べて遅いと言われていました。この点が少し不安でしたが、従来型インターフェロンの際と同様に、低ウイルス量症例では投与開始 1 週間の時点のウイルス陰性化が得られていれば 12 週で終了する、という基準で対処することとしました。2004 年 12 月から 2007 年 11 月までの期間の C 型肝炎患者のうち低ウイルス量症例は 59 名で、このうちペグインターフェロン $\alpha 2a$ (ペガシス®) 180 μg (週 1 回皮下注射) を開始した初回投与 1 週後に HCV-RNA が陰性化していたのは 38 名 (男性 21 名、女性 17 名、平均年齢+SD 52.0 \pm 17.8 歳) で

ペグインターフェロンα2a投与開始1週後のHCV-RNA陰性化症例に対する短期投与による治療効果

遺伝子型	1b	2a	2b	不明	総数
症例数 (人)	4	23	4	7	38
除去成功数 (人)	4	22	4	5	35
除去成功率 (%)	100	95.7	100	71.4	92.1

WJG 16: 1506-1511, 2010をもとに作成

した。

この基準で12週治療を選択した結果、38名のうち26名が12週投与を完遂（5例は途中減量あり）、12例が治療を中断していましたが、2名のドロップアウトを除くと、治療終了後24週間目のHCV-RNA陰性化が得られたかどうかの効果判定に至った36名中35名のウイルス除去に成功していました。ウイルスの遺伝子型別の効果は表のとおりで、数は少ないのですが、1b型でも全例HCV除去に成功して

いました。主な副作用は、いわゆるインフルエンザ様症状の、発熱20例（52.6%）、疼痛12例（31.5%）、倦怠13例（34.2%）が高頻度でした。他は、不眠7例（18.4%）、750/μl未満の好中球減少3例（7.9%）などで、治療中止の原因となったものは、倦怠2例、口内炎1例、皮膚症状+下痢1例、インフルエンザ罹患1例、細菌性肺炎1例で、いずれもその後軽快しました。

短期投与とする基準が明快で、ウイルス除去成功率も高いすっきりした結果だったので、当科の矢田雅佳と部長の増本陽秀（現院長）が中心となって論文にまとめました。ペグインターフェロン投与1週目でのHCV-RNA陰性化をimmediate virological response (IVR)と命名して、「Immediate virological response predicts the success of short-term peg-interferon monotherapy for chronic hepatitis C」というタイトルになっています（WJG 16:1506-1511:2010）。

現在のC型肝炎の経口抗ウイルス薬（DAA）治療は、薬価だけで400万円以上になりますが、ペグインターフェロンα2a180μg×12週だと24～25万円です。巷間言われる医療費高騰を抑えることを考えると未だに有用ではないかとも思うのですが、DAAは副作用が圧倒的に軽く、助成金制度等で自己負担に差がないため、選択を検討することもなくなりました。今回紹介した論文は、ちょうど10年前のものですが、本当に十年一昔です。

今回は、C型肝炎の経口抗ウイルス薬DAA治療に関する飯塚病院肝臓内科からの研究発表についてです。

	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

