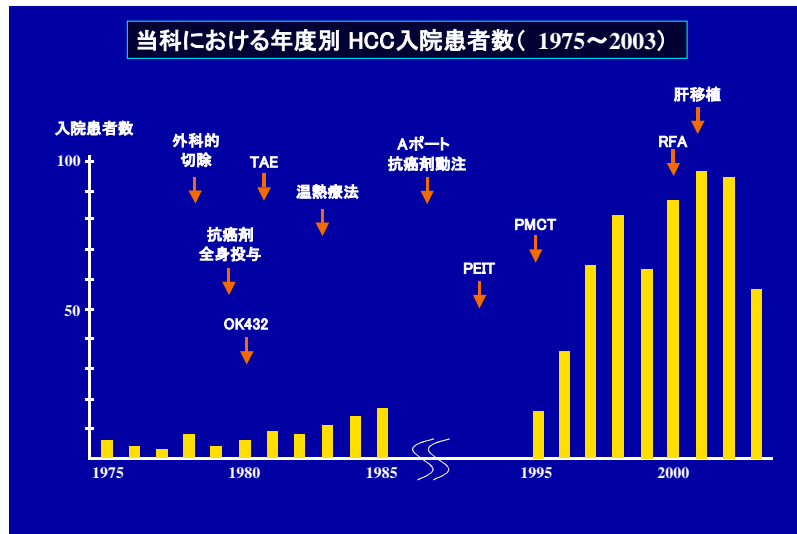


## C型肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療の最近の動向

福田善弘、西田直生志、米田俊貴、西村貴文、中尾一和、千葉勉  
 京都大学医学部保健学科、内分泌代謝内科、消化器内科

### 1) 肝細胞癌(肝癌, HCC)が増加中

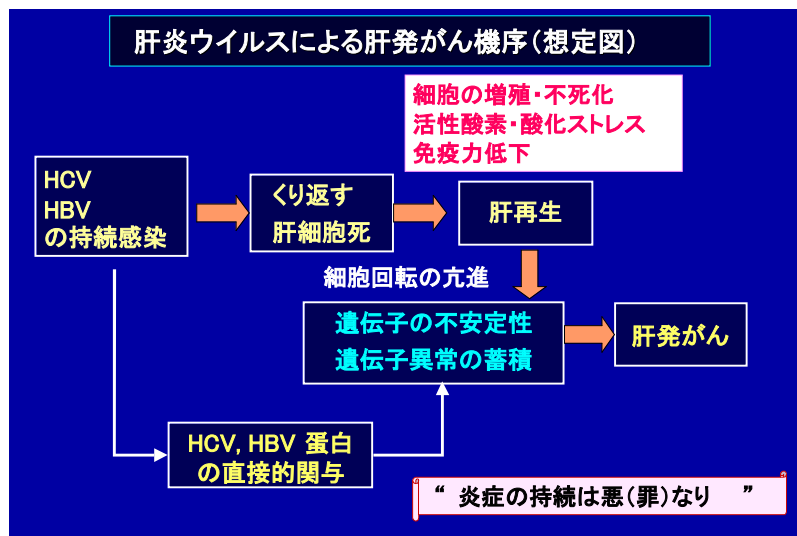
わが国では戦前、戦後の社会的事情(覚醒剤、ヒロポンなど)、医療事情(予防注射、輸血など)によりC型肝炎ウイルス(HCV)が急速に蔓延し、その結果、1975年頃から肝癌の死亡者数が増加



している。図1は第2内科肝臓グループで経験した年度別肝癌入院患者数であり、これには治療後の再発などで何度も入院した例も含まれているが当初は年間10名に満たなかったが最近では100名近くに及んでいる。この急速な増加のほとんどがHCV感染者である。

### 2) わが国での肝癌の

特徴、肝発癌機序  
 わが国での肝癌の大部分はHBV, HCV(特にHCV)の持続感染が関与し、慢性肝炎、肝硬変を基盤としている。従って基盤の慢性肝障害が治癒しない限り、初発の癌



を切除などで治療しても再発(多中心性発癌)も多い。また最近のエタノー

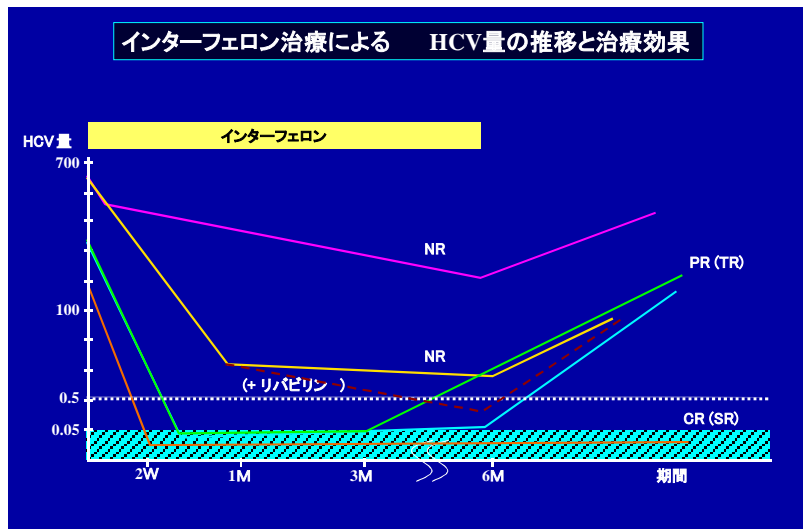
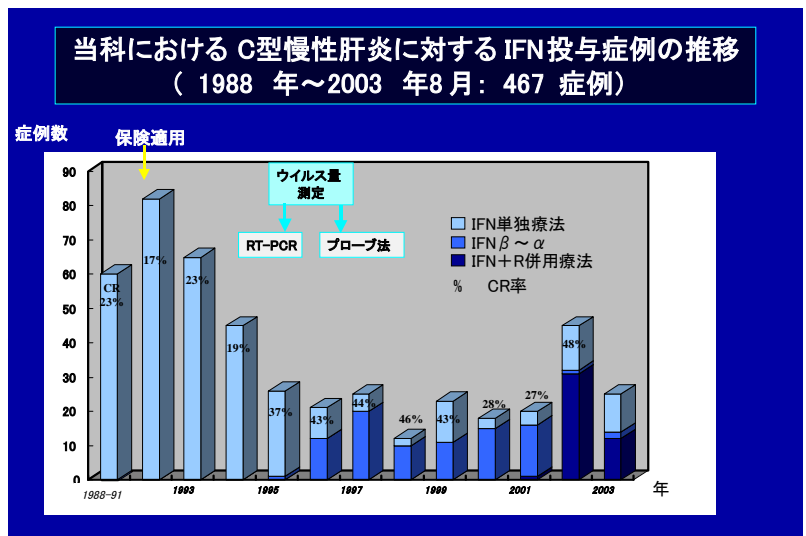
ル注入療法 (PEIT)、ラジオ波焼灼術 (RFA) などの局所療法によっても治療後の局所再発が 10~20%にみられ、いずれにしても再発率の高い癌である。肝炎ウイルスによる肝発癌機序の詳細は不明であるが、HCV、HBV のウイルス蛋白 (HCV ではコア蛋白、HBV では X 蛋白) が直接的に関与している可能性がインビトロ、トランスジェニックマウスの成績から考えられるが、上述のように C 型では 100%肝炎を伴っており、ウイルスの持続感染、慢性肝炎における細胞死、肝再生過程での染色体の不安定性や遺伝子異常の蓄積が癌化に関与しているものと考えられている (図 2)。

3) C 型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療 (図 3)

ウイルス肝炎に対する IFN 治療は当初 B 型慢性肝炎からスタートした。わが国では天然型 IFN の生産量の問題もあり、B 型慢性肝炎には 28 日間という限られた日数であったため、投与中は HBV 量の減少はみられるものの終了後リバウンドがみられたり、肝炎が再燃したりとその

効果は不十分なものであった。C 型肝炎に対しては 1988 年頃非 A 非 B 型肝炎といわれていた時期から治験がスタートし (1989 年に HCV が発見され、その後診断が可能となった)、1ヶ月とか 3ヶ月間の投与ではあったが、著効と思われる例が 20%近くみられた。ここで IFN 治療による HCV 量の推移とその効果をみてみると。多くの場合、IFN により HCV 量は速やかに減少する (この相を第 1 相という)、その後緩やかな相 (第 2 相) に移行していく (図 4)。

著効 (CR) と思われる例では投与 2 週前後から、測定感度 (0.5KIU/ml) 以下となり、その後定性的に陰性 (0.05KIU/ml 以下) となり、IFN 終了後も陰性が続く。これにより、他の原因 (脂肪肝など) がない限り、



GPTは正常化していく。PR (TR、一過性反応) はCRと同様の推移をするが、本来HCV量も多いこともあり、IFN終了した後、身体の中 (多くは肝臓) に残存していたHCVが再増殖するのである。このような例では後述のように6ヶ月間ではなく、さらに長期投与によりCRが得られることになる。PR (TR) 例の中にはHCVは陰性から陽性になったが、GOT, GPTは徐々に正常化していく例が10~30%にみられることもある。このような例ではICR (不完全著効例) ともいわれ、後述のように肝発癌は抑止される。NR (無効) では投与前のHCV量も多く、IFN投与中HCV量は軽度減少もしくは不変で陰性化しないもので10~20%みられる。

次いで1992年から保険適応となり、6ヶ月間のIFN治療が可能となった。最初の頃は待っていた患者さんも多く、入院待ちは6ヶ月~1年以上で、多くの患者さんは関連病院での入院となった。その成績は治験での無効例も多く含まれていたこともあり、著効率は20%前後であった。1995年頃からはHCV量の測定が可能となり、高

ウイルス量は無効が多いことがわかり、そのような患者さんの多くは敬遠されるようになった。それにより治療される例は少数精鋭となり、著効率は50%近くになった。その後、多くの施設での多数例の解析結果から図5にみられるように、IFN奏効例 (CR+ICR) では肝癌発生率が有意に減少していることが明らかになった。そればかりか最近著効例では肝癌のみならず、他の癌での死亡も減少し生存率の向上も報告されている。さらに慢性肝炎だけではなく、肝硬変からの発癌や肝癌治療後の再発についても検討が行われ、それぞれ発癌抑止効果が明らかにされてきた。

4) IFN治療の最近の動向

2000年末から新しいIFN、アドパフェロン (コンセンサスIFN) や従来のIFN $\alpha$ 2b (イントロン) に抗ウイルス剤レベトール (リバビ



**IFN複数回投与例**

2回以上	73例	CR	29例 (40%)
2回以上	73例	2回目で CR	22例 (30%)
3回以上	15例	3回目で CR	5例 (33%)
4回以上	2例	4回目で CR	1例 (67%)
6回	1例	6回目で CR	1例 (100%)

**CRの要因**

1回量多くもしくは期間の延長	10例
種類をかえる	15例
( $\beta + \alpha$ 7例、 $\alpha 2b+R$ 6例)	
HCV量の減少時	4例

リン、経口薬)の併用療法が可能となり、HCV量の多い場合にも効果が得られるようになった。特にレベトール併用では(溶血性)貧血という副作用が問題になるが、従来IFN単独治療で無効とされていた高ウイルス量にも20%ほど著効が得られるようになった。また前回無効であった症例でも複数回投与により著効が得られるようになってきている(図6)。2002年2月からはこれまで6ヶ月間に限られていた期間の制限が撤廃され、レベトール以外のIFNの長期投与が可能となった。同時に薬価も若干下げられた。2003年末からは週1回投与可能なPEGIFN(ペガシス)が可能となり、患者さんの利便がはかれ、またIFNに伴う発熱、倦怠感の副作用も軽くなった。今後さらにPEGIFNとレベトールの併用、レベトールの12ヶ月間投与などがこの秋以降に予定されている。肝癌は一度発症すると治療の進歩にもかかわらず、再発が多く難治である。従って予防が大切であり、IFNの規制が緩和され、多くの症例の肝発癌抑止が可能となった。またHCV量を早い時期でモニターすることにより、有効性も予測することができ、副作用、副反応との兼ね合いにより、IFN続行あるいは中止の決断が早期に下せるようになってきた。最近では血小板の少ない症例に脾動脈塞栓術により血小板を増加させた後IFN治療や、肝癌治療後の再発抑止をめざした治療も積極的に行っている。まだまだIFN治療の恩恵を受けられずにいる患者さんも多いと思われます。適応等についてご相談があればどうぞよろしくお願い致します。