

東海大学平成 2 5 年度博士論文

1 型高ウイルス量C型慢性肝炎治療に対するペグインターフェロン及び
リバビリン投与量による治療効果の相違

指 導 峯 徹 哉 教 授

東海大学医学部附属内科系消化器内科学

沼 田 誠

総括

我々は、1 型高ウイルス量の慢性 C 型肝炎に対する、ペグインターフェロン(Peg-IFN)・リバビリン (RBV) 併用 48 週間投与療法において、投薬量が治療効果に及ぼす影響を、分院を含めた 9 病院と共同で 122 名の患者症例を用いて解析した。症例は初回治療例 68 名 (55.7%)、治療をすでに受けたが完治しなかった 54 名 (44.3%) である。sustained virological response (SVR) に影響を与える因子を多変量解析で検討したところ、Peg-IFN ならびに RBV の投与量が唯一の有意な因子であった。SVR となった症例のうち、Peg-IFN の予定投与量の 80%以上を投与できた症例、60-80%投与例、60%以下投与例における SVR 率はそれぞれ 72.2%、19%、27.3%、RBV 投与量が予定投与量の 80%以上を投与できた症例、60-80%投与例、60%以下投与例における SVR 率はそれぞれ 68.6%、41.5%、5.3% であった。SVR 率は Peg-IFN の投与量が 80%以下になると著明に低下したが、RBV については投与量の減少と共に段階的に減少した。従って 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎の治療において SVR を得るためには RBV をできるだけ多く、また Peg-IFN を 80%以上投与する事が望まれる。

また投与期間を延長することにより SVR 率が改善するか、72 週投与を行った 16 例と、上記の 48 週間投与を行った 122 例とを比較した。その結果、両者間に有意差はみられなかったものの、治療開始後のウイルス陰性化の時期が遅い症例では投与期間を延長することで SVR 率が高まる可能性が示唆された。

考查と展望

我々の研究対象患者の平均年齢は 54.0 歳であった。これは、欧米諸国(1-3)の主要研究の患者よりおよそ 10 歳年上であった。

コホートは、naive 患者 (55.7%)、IFN 治療歴のある患者 (44.3%) から構成され、SVR となった患者は 54.9%であった。

この研究では、Peg-IFN および RBV の adherence が SVR に関連した唯一の重要な因子であることを明らかにすることができた。興味深いことには、SVR 率は、RBV の投与量の増加に伴い上昇した。

対照的に、Peg-IFN は 80%以上の投与量が必要であった (図 2)。

この結果は再発し易さに起因するものであった (図 3)。すなわち、以前に報告された (18-20) ように、RBV 投与の少ない患者では、少なくなるほど高い再発率が認められた。

両方の薬が 80%以上投与された患者の SVR は 74.2%であった。両方の薬共 80%未満の投与しか受けられなかった患者では SVR が得られた患者はいなかった。(図 1)。これは Peg-IFN と RBV の投与量、治療期間が 80%以上を達成できた者が SVR を得られ易いという 80/80/80 の法則に矛盾しないという結果であった。

Peg-IFN と RBV の投与量のどちらがより SVR に影響を与えるのかは不明である。特に投与量が 80%未満の領域ではほとんどわかっていない。本研究では、Peg-IFN の投与量が 80%を下回った場合 SVR 率は著明に減少した。一方、RBV に関しては段階的に漸減した。平松らは、RBV の投与量が減少するとその減少に従って投与量依存性に再燃率が上昇すると報告している(21)。我々の結果もこれと一致

するものであった。よい成績を得るには Peg-IFN は少なくとも 80% の投与量が必要と考えられる。

対照的に、RBV は、予定投与量の中で、できるだけ多く投与されるべきである。それを実現するためには、貧血が出現した場合、RBV は 200mg ずつ減量し、貧血が改善されたら速やかに投与量は元の量に戻す事が必要である。標準量より多い RBV と標準量の Peg-IFN による治療法は SVR 率を高める可能性があると報告されている(22)。しかしながら、重篤な貧血等の副作用の出現が問題である。エリスロポイエチンの使用は RBV 投与量を維持するために有用かもしれないが、SVR 率を高めるというデータは得られていない(23,24)。

Sezaki ら、と Watanabe らは、日本の高齢の女性は Peg-IFN および RBV 併用療法に抵抗性であると報告している(13,14)。我々の研究では、単変量解析では若年であることが SVR に関与する有意な所見として抽出されたが、多変量解析では性別も年齢も SVR と関連がなかった。高齢者では Peg-IFN に対する adherence が低い傾向があった。従って、高齢そのものが重要な因子ではなく、高齢であることが治療薬の減量や中止と関係していると考えられる。このような結果は岩崎ら(25)の報告と一致している。なお、両薬が 80%以上投与された場合、SVR 率は 74.2%であった。

72 週延長投与においても 48 週に比較して薬剤の adherence が低下することはなく、効果が良好であったことは Berg ら, Sanchez ら(15,16)の報告と一致し、症例数は少なかったが 12 週以降に陰性化した late responder においては SVR 率が 48 週投与より高かったことからこのような症例では 72 週投与が推奨される。

日本人患者は、他の国々の患者より 10 歳程度高齢であり、副作用を受けやすいと考えられる。従って、副作用を軽減するようなアジュバント療法が開発されることが望まれる。我々は最近、COX-2 阻害薬であるメロキシカムが好中球の減少を予防することによって治療薬の減量を必要とする患者の割合をへらす事ができた事を報告した(26)。

本研究では、日本ではジェノタイプ遺伝子型決定が保険診療として認められないため、ジェノタイプピングの代わりにセロタイプピングを行った。セロタイプ 1 はジェノタイプ 1a と 1b を含んでいる。ジェノタイプ 1a は日本ではほとんど見られないため(27)、本研究の患者のほとんどはジェノタイプ 1b に感染していると考えられる。

この研究の欠点として、後ろ向き研究の研究であること、比較的少ない数の患者である事が挙げられる。その他の主要な欠点として、初回治療例と前治療ありの患者を含む雑多な集団から成っている事、また肝臓の組織が約 3 分の 1 の患者で得られなかった事が挙げられる。72 週投与群については、比較する母体として総数が少ない事が挙げられる。

結論

ジェノタイプ 1 高ウイルス量の C 型慢性肝炎の治療において、高い SVR を得るためには 80%以上の Peg-IFN とできる限り多くの RBV の投与が望ましいと考えられた。

8 週以降 24 週以内に陰性化した症例では 72 週投与は 48 週投与と比べ高い SVR が得られるため、late responder においては 72 週投

与が推奨されるべきと考えられた。