

# 東播地区肝炎病診連携パス

## C型慢性肝炎インターフェロン療法

# 目 次

## 東播地区肝炎病診連携パス(C型慢性肝炎インターフェロン療法)

- 1) 病診連携パス(C型慢性肝炎インターフェロン療法)の意義
- 2) 病診連携パス(C型慢性肝炎インターフェロン療法)の運用方法
- 3) C型慢性肝炎治療の診断と専門施設への紹介基準

## C型慢性肝炎治療について

- 1) C型慢性肝炎の治療目標と治療方法
- 2) C型慢性肝炎の治療ガイドライン
- 3) ペグインターフェロン+リバビリン療法・ペグインターフェロン単独療法について

## C型慢性肝炎 IFN 療法病診連携パス

1. 紹介状
2. 治療依頼状
3. C型慢性肝炎インターフェロン療法病診連携パス(かかりつけ医用)
4. C型慢性肝炎インターフェロン療法病診連携パス(患者用)
5. C型慢性肝炎インターフェロン療法患者手帳(病診連携用)

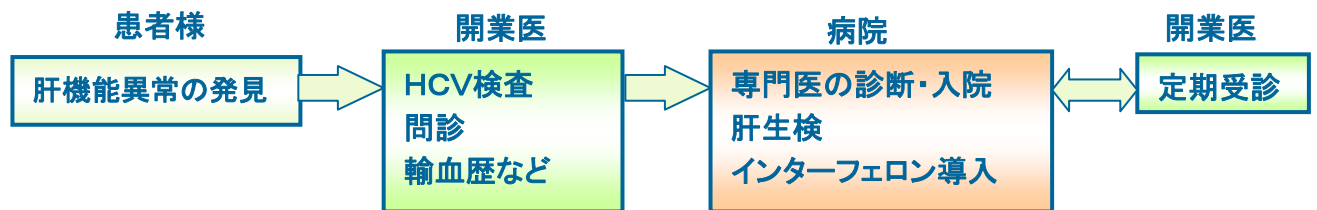
## 東播地区肝炎病診連携パス

(C型慢性肝炎インターフェロン治療)

### 1) 病診連携パス (C型慢性肝炎インターフェロン療法) の意義

診療にあたる複数の医療機関が、役割分担の明確化と情報の共有を行うことにより、今まで以上にスムーズな患者様の紹介・逆紹介を可能とし、患者様がより安心して治療を受けることができます。

### クリニカルパスの流れ

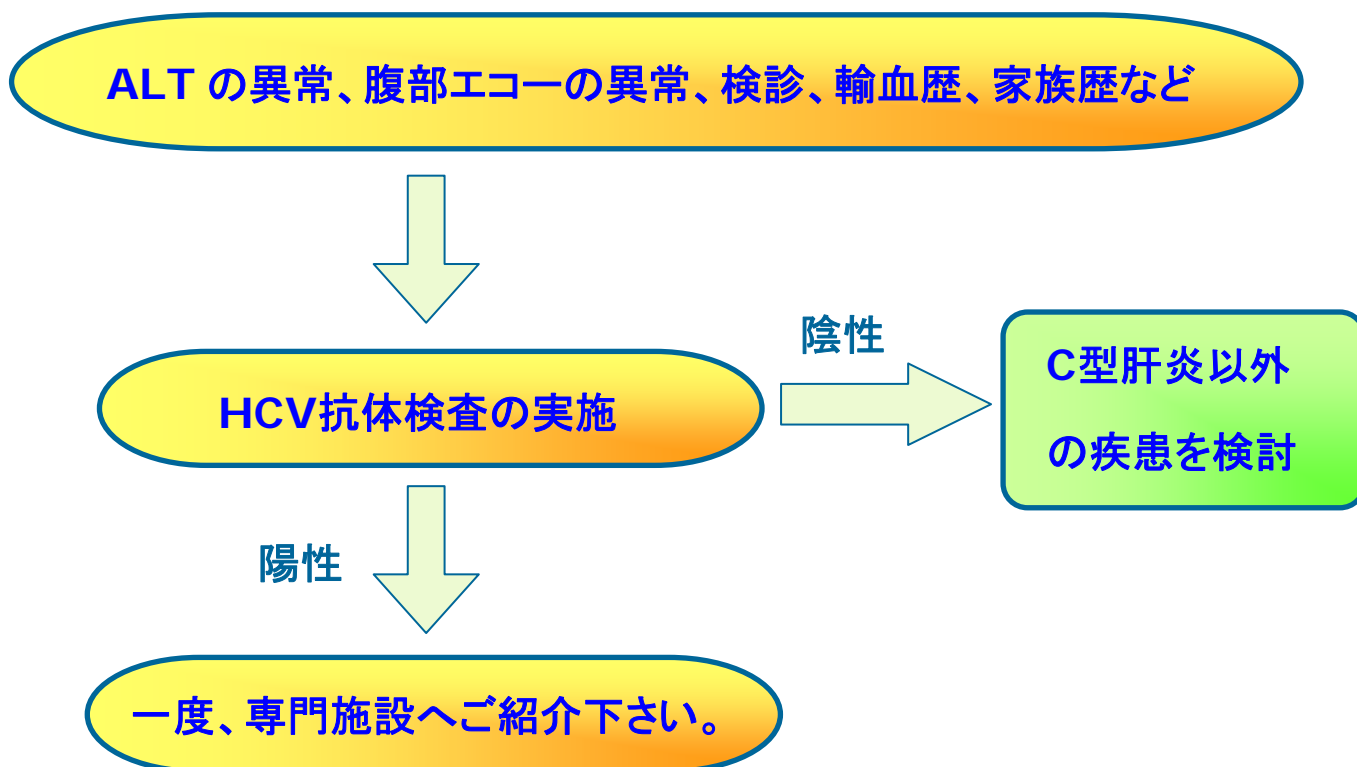


### 2) 病診連携パス (C型慢性肝炎インターフェロン療法) の運用方法

1. HCV が陽性あるいはC型慢性肝炎が疑われる場合、各施設の紹介方法に従い、ご予約下さい。受診時には当病診連携パスの紹介状をご利用下さい。
2. C型慢性肝炎に対する治療の標準化に関するガイドラインに基づき、肝臓専門医により治療方針を決定いたします。
3. 診断結果、治療方針につきましては、担当医師より報告いたします。
4. インターフェロン導入の場合は、地域病診連携クリニカルパスの運用を開始いたします。
5. インターフェロン導入時には通常、病院にて2週間入院していただき、その後8週目までは毎週病院外来に通院していただきます。その後、診療所で診察、注射、投薬等をして頂きますが、その際、「病診連携パス用 患者手帳」に患者様の症状等をご記入下さい。
6. 1ヶ月に一度（投与開始後12週目、16週目、20週目・・・）治療経過や副作用の確認等のため、病院外来での診察、注射、投薬等をいたします。その際に「病診連携パス用 患者手帳」を持参頂くよう患者様にご指導をお願いいたします。

\*なお、1ヶ月に一度、病院にて経過観察をいたしますが、薬剤中止基準に達したり、副作用が発現した場合には、速やかに専門医にご連絡下さい。

### 3) C型慢性肝炎治療の診断と専門施設への紹介基準



#### ～更に重要性を増す病診連携～

検診で見つかるC型肝炎キャリアが増加しています。これらの中には慢性肝炎だけでなく、肝硬変、ALT正常の肝炎や無症候性キャリアなど様々な方が含まれています。正確な診断はもとより、インターフェロン治療の要否の判断や定期的な経過観察が必要になります。このためにも病診連携はますます重要となっています。

## C型慢性肝炎治療について

### 1) C型慢性肝炎の治療目標と治療方法

肝炎の進行を抑えて肝臓が発症する危険性を少しでも減らすために、次の2つがC型慢性肝炎の治療の目標となります。

- ① ウイルス排除：C型肝炎の原因であるC型肝炎ウイルスを完全に排除して、C型肝炎を根本的に治すこと
- ② 肝発癌抑制：ウイルスの排除が難しい患者さんに対しては、肝臓の炎症と線維化を抑え、肝発癌を抑制すること

① ②の治療目標に応じて、治療方法が決められます。

①ウイルス排除	②肝発癌抑制
<ul style="list-style-type: none"><li>・ペグインターフェロン+リバビリン</li><li>・ペグインターフェロン</li><li>・インターフェロン+リバビリン</li><li>・インターフェロン</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ペグインターフェロン</li><li>・インターフェロン</li><li>・グリチルリチン製剤</li><li>・ウルソデオキシコール酸</li><li>・瀉血</li><li>・食事療法</li></ul>

### 2) C型慢性肝炎の治療ガイドライン

厚生労働省の研究班によるC型慢性肝炎の治療ガイドラインが示されています。通常は、ガイドラインに沿って治療法を判断します。

#### <初回治療>

	Genotype 1	Genotype 2
<b>高ウイルス量</b> 5.0 LogIU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	PEG-IFN $\alpha$ -2a+リバビリン ・ペガシス+コペガス (48~72週間) PEG-IFN $\alpha$ -2b+リバビリン ・ペグイントロン+レバトル (48~72週間)	PEG-IFN $\alpha$ -2b+リバビリン ・ペグイントロン+レバトル (24週間)
<b>低ウイルス量</b> 5.0 LogIU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	PEG-IFN $\alpha$ -2a ・ペガシス (24~48週間) IFN (スミフェロン等) (24週間)	PEG-IFN $\alpha$ -2a ・ペガシス (24~48週間) IFN (スミフェロン等) (8~24週間)

## <再治療>

C 型慢性肝炎に対する IFN の再治療は初回治療での無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防（発癌予防）を目指した ALT 値と AFP 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す。

1. 初回 IFN 無効例への再投与は IFN+Ribavirin 併用療法が、治療の基本である。
2. Ribavirin 併用療法の非適応例あるいは Ribavirin 併用療法で無反応例では、IFN（ペガシス等）の長期投与が望ましい。なお、IFN $\alpha$  製剤（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、AFP 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 stage 1 (F1) では、持続的に基準値の 1.5 倍以下に control する。stage 2-3 (F2~F3) では、極力正常値 ALT $\leq$ 30IU/L に control する。
5. Ribavirin 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 ウイルスの遺伝子変異（Core 領域 70,91 の置換、ISDR 変異）Real Time PCR 法によるウイルス量などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

## <C 型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足）>

- ①・・・1b、高ウイルス症例へのペグインターフェロン+リバビリン併用療法の投与期間延長（72 週間投与）の基準  
投与開始 12 週後に HCV-RNA 量が投与前値の 1/100 以下に低下するが、HCV-RNA が陽性（Real time 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 週間）の投与期間を延長する。
- ②・・・1b、高ウイルス症例へのペグインターフェロン+リバビリン併用療法で、投与開始 36 週後に HCV-RNA が陽性（Real time PCR）でも ALT 値が正常化例は、48 週まで継続治療を行い、治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を目指す。
- ③・・・ペグインターフェロン+リバビリン併用療法、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。

## <発癌抑制を目指した血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン>

ALT 値は多くの因子によって変動するため、一回の測定値では、その患者さんの ALT 値が「持続的に正常である」とは限りません。また、肝硬変に進展すると ALT 値が低下する傾向があります。したがって ALT 値が正常であっても、肝臓が健康な状態とは限りません。

ALT 値が 30IU/L 以下でも血小板数が 15 万未満の場合は、ある程度線維化が進んでいることが多く、治療することを検討します。

治療に際しては、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します。

ALT 値	血小板数	
	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
$\leq 30 \text{ IU/L}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2～4 ヶ月毎に血清 ALT 値 フォロー。</li> <li>・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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・線維化進展例がかなり存在する。</li> <li>・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。</li> <li>・肝生検非施行例は 2～4 ヶ月毎に血清 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。</li> </ul>
31～40 IU/L	65 歳以下は抗ウイルス治療の考慮。	慢性肝炎治療に準じる。*

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

### 3) ペグインターフェロン+リバビリン療法・ペグインターフェロン単独療法について

PEG-IFN には現在、ペガシス（中外製薬）・ペグイントロン（シエリング・プラウ）の二つの製剤が本邦において認可されています。また、リバビリン製剤においてもペガシスにはコペガス・ペグイントロンにはレベトールと 2 つの製剤があります。

従いまして、治療方法としては

- ペガシス+コペガス併用療法
- ペグイントロン+レベトール併用療法
- ペガシス単独療法

の 3 種類から選択することとなります。

(\*注：本邦では PEG-IFN の中でペガシスのみが単独療法の適応となります。)

#### <ペグインターフェロン療法の用法・用量>

##### ■ PEG-IFN 用法・用量

製品名	用法用量
ペガシス	1 回 $180 \mu\text{g}$ を週 1 回、皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量・中止等の適切な処置を行うこと。
ペグイントロン (リバビリン併用が必須)	1 回 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を週 1 回、皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量・中止等の適切な処置を行うこと。

##### ■ リバビリン 用法・用量

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600mg	200mg	400mg
60～80 kg	800mg	400mg	400mg
80 kg 以上	1,000mg	400mg	600mg

<インターフェロン療法の減量・中止基準>

■ ペガシス単独療法

検査項目	90 $\mu$ に減量	投与中止
好中球 (/ $\mu$ L)	750 未満	500 未満
血小板 (/ $\mu$ L)	50000 未満	25000 未満
Hb 濃度 (g/dL)		8.5g 未満

■ ペガシス・コペガス併用療法

検査項目	減量・中止基準	
好中球 (/ $\mu$ L)	750 未満	ペガシス減量 (180 $\mu$ g $\rightarrow$ 90 $\mu$ g)
	500 未満	両剤中止
血小板 (/ $\mu$ L)	50000 未満	両剤中止
Hb 濃度 (g/dL)	10 未満 *心疾患ありの場合、Hb 値が投与前に比べ 2 以上低下した状態が 4 週間以上持続	リバビリン減量 600mg/日 $\rightarrow$ 400mg/日 800mg/日 $\rightarrow$ 600mg/日 1000mg/日 $\rightarrow$ 600mg/日
	8.5 未満 *心疾患ありの場合、減量 4W 後も Hb が 12 未満	両剤中止

■ ペグイントロン・レベトール併用療法

検査項目	減量中止基準	
白血球 (/ $\mu$ L)	1500 未満	ペグイントロン 0.75 $\mu$ g/kg に減量
	1000 未満	両剤中止
好中球 (/ $\mu$ L)	750 未満	ペグイントロン 0.75 $\mu$ g/kg に減量
	500 未満	両剤中止
血小板 (/ $\mu$ L)	80000 未満	ペグイントロン 0.75 $\mu$ g/kg に減量
	50000 未満	両剤中止
Hb 濃度 (g/dL)	10 未満 *心疾患ありの場合、Hb 値が投与前に比べ 2 以上低下した状態が 4 週間以上持続	リバビリン減量 600mg/日 $\rightarrow$ 400mg/日 800mg/日 $\rightarrow$ 600mg/日 1000mg/日 $\rightarrow$ 600mg/日
	8.5g 未満 *心疾患ありの場合、減量 4W 後も Hb が 12 未満	両剤中止



### ＜インターフェロンの副作用について＞

IFN では発熱、関節痛、筋肉痛、頭痛などいわゆる感冒様症状が必発です。また血小板数や、白血球数の減少も必発です。その他にも様々な副作用の報告があり、いかにそれら副作用をマネジメントし、治療を継続するかで、治療効果に大きな差があります

主な副作用を下記にお示しいたします。

IFN の副作用と対策		
発現時期	症状	対応
副反応として必発の症状	感冒様症状：発熱、頭痛、筋肉痛	NSAIDs が有効
	血球減少：白血球減少、血小板減少	投与中血液検査をモニターし、減量・中止基準を遵守
不定	消化器疾患：嘔気、食欲不振、下痢	胃腸薬で対処
不定	皮膚症状：皮疹、痒み	外用剤及び抗アレルギー剤内服
2ヶ月以降	脱毛	
数週間以降	呼吸器疾患：間質性肺炎	乾性咳などを認めたらただちにX線検査などを行い、間質性肺炎の鑑別を行う。KL-6の測定
数週間以降	精神症状：躁病、うつ病、不眠	中等度までの精神症状に対しては、精神科併診のうえ向精神薬を投与。重度の精神症状に対してはただちに投与を中止し、専門医に紹介。
IFNβでは早期	腎尿路系：蛋白尿、ネフローゼ	定期的な血液検査を実施。IFNβでは高率
6週間以降	眼底出血	投与中は定期的な眼底検査を実施
2ヶ月以降	甲状腺疾患：甲状腺機能低下 または亢進	投与中は3ヶ月ごとに甲状腺機能検査を実施
数ヶ月以降	自己免疫性疾患：関節リウマチ、自己免疫性肝炎、SLE など	症状があれば検査
数ヶ月以降	糖尿病	血糖を定期的に測定し、早期に対処する。
不定	循環器系：不整脈、心筋炎	症状があれば検査

リバビリンの副作用とその対策		
発現時期	症状	対応
副反応として必発の症状	溶血性貧血	投与中は血液検査を行い減量基準を遵守する。
投与終了後、6ヶ月は避妊	催奇形性	妊娠する可能性のある女性患者およびパートナーが妊娠する可能性がある男性患者は投与中および投与終了後6ヶ月は避妊する。
	脳出血*	高血圧・糖尿病合併例には十分にコントロールした後、慎重に投与。
	*：リバビリン療法中の脳出血の発症率は0.6/1,000人年で、40歳以上の一般人口における発症率1.0/1,000人年と差がない	

インターフェロン治療で副作用が出現しやすい素因

因子	出やすい副作用
高齢者	全身倦怠感、間質性肺炎（稀）
高血圧	眼底出血、脳卒中（稀）
甲状腺機能異常	甲状腺機能の悪化
糖尿病	眼底出血、糖尿病の悪化
自己抗体陽性	自己免疫疾患
不眠症	うつ病