４）最近のC型慢性肝炎のインターフェロン療法と医療費助成制度について

1. C 型慢性肝炎のインターフェロン療法

インターフェロン（IFN）はC型肝炎ウイルスの増えるのを抑えて駆除する薬で、筋肉注射（IFNα）と静脈注射（IFNβ）で行なう2 種類があります。慢性肝炎での投与は通常6-12ケ月（24-48週間）、場合によっては1年半（72週間）行ないます。現在の治療の主流は次項に述べるペグインターフェロン・リバビリン併用療法です。

IFNでウイルスが駆除されれば4年で1段階の割合で肝臓の線維化（F分類）が改善し、発がんリスクも減少します。肝線維化の進んだ肝硬変に近い患者でも、ウイルスが駆除されれば著しく発がんリスクは減少します。たとえウイルスが駆除されなくても、肝細胞の壊れ方の指標であるGOT（AST）やGPT（ALT）が正常化すれば、発がんリスクも同様に低下します。

IFN治療では、うつ病や間質性肺炎などの副作用がまれに生じることがあります。そのため、治療の必要性、治療効果、副作用などを肝臓専門医と充分相談したうえで、治療の方法を決定してください。

【ペグインターフェロン・リバビリン併用療法】

ペグインターフェロン（PEG-IFN）は長時間効果を発揮するIFN製剤で、週一回投与し、これと内服薬のリバビリンを併用すると抗ウイルス効果が大変高まり、48週間治療（場合によっては72週間）すると遺伝子型1bで高ウイルス量のいわゆる難治性C型肝炎の50%以上が完全に治ります（SVR：sustained virological response）。ただし貧血、治療困難な高血圧や糖尿病のある患者にはこの治療は出来ません。この治療を行う前に肝臓専門医に相談してください。次項にC型慢性肝炎の遺伝子型と血中ウイルス量からみた治療のガイドラインを示しました。遺伝子型とウイルス量により、治療方法（薬剤量、投与期間）が異なります。

【C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン　平成 22 年】

	1型	2型
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL、300 fmol/L、 1 Meq/mL**以上**	Peg-IFNα2b：ペグイントロン ＋Ribavirin：レベトール （48-72週間）	Peg-IFNα2b：ペグイントロン ＋Ribavirin：レベトール （24週間）
	Peg-IFNα2a：ペガシス ＋Ribavirin：コペガス （48-72週間）	
	IFNβ：フェロン ＋Ribavirin：レベトール （48-72週間）	IFNβ：フェロン ＋Ribavirin：レベトール （24週間）
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL、300 fmol/L、 1 Meq/mL**未満**	IFN （24週間） Peg-IFNα2a：ペガシス （24-48週間）	IFN （8-24週間） Peg-IFNα2a：ペガシス （24-48週間）

【C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン　平成 22 年】

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あります。

＜治癒目的の再治療＞

1. 初回1型高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN（αまたはβ）＋Ribavirin併用療法48週間-72週間投与が、治療の基本である。

2. 初回1型高ウイルス量症例でIFN＋Ribavirin併用療法再燃（治療後36週までにHCV-RNA陰性化例）への再投与は、IFN＋Ribavirin併用療法72週間投与が望ましい。
3. 初回低ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN＋Ribavirin併用療法が治療の基本である。
4. うつ病・うつ状態などIFNαが不適応およびPEG-IFNα＋Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFNβ＋Ribavirin併用療法を選択する。
5. Ribavirin併用療法を行う場合には治療効果に寄与するホスト側の因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、IL-28のSNPおよび、ウイルス側の因子である遺伝子（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。

＜進展予防（発癌予防）の治療＞

1. 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、発癌予防目的のIFNの長期投与が望ましい。なお、IFNα製剤（Peg製剤を除く）は、在宅自己注射が可能。
2. 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。
3. 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≦30IU/Lにcontrol する。

【C型慢性肝炎の治療ガイドラインの補足　平成 22 年】

＜C 型慢性肝炎に対する治療の中止基準＞

Peg-IFNα+Ribavirin 併用療法を行っても投与開始 12 週後に HCV-RNA 量が前値の 1/100 以下に低下がなく HCV-RNA が陽性（Real Time PCR 法）で、36 週までに陰性化がなく、かつ ALT・AST が正常化しない症例は 36 週で治癒目的の治療は中止する。

1. 1型高ウイルス症例へのPeg-IFNα+Ribavirin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量が前値の1/100以下に低下するがHCV-RNAが陽性(Real time PCR法)で36週までに陰性化した症例では、プラス24週（トータル72週間）の投与期間を延長する。（なお、50歳以上の女性、血小板が13万以下の症例、または肝生検でF3の症例では投与開始9週目以降にHCV-RNAが陰性化した症例では72週間投与も考慮する）
2. 1型高ウイルス症例へのPeg-IFN+Ribavirin併用療法で、投与開始36週後にHCV-RNAが陽性(Real time PCR法)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. Peg-IFN + Ribavirin 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量を長期投与する。

【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　平成 22 年】

＜肝炎の治癒および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＞

血小板数 / ALT値	15万以上	15万未満
30IU/L以下	2-4カ月毎に血清ALT値フォロー 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	線維化進展例がかなり存在する 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 肝生検非施行例は2-4カ月毎に血清ALT値測定し、 異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮
31-40IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の考慮	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型肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

2.肝炎治療医療費助成制度

2008 年 4 月からC型肝炎の根治を目的とするIFN 治療を受けるすべての方に対して、医療費の公的な助成制度が新しく始まりました。PEG-IFN とリバビリンの併用療法もこの助成の対象です。2010 年 4 月には一部改定が行われ、B 型肝炎や C 型代償性肝硬変の方も対象となり、さらに利用しやすくなりました。

【助成の対象】

C 型ウイルス性肝炎の根治を目的とするIFN 治療（医療保険が適応される治療、PEG-IFN・リバビリン併用療法、PEG-IFN 単独療法、IFN 単独療法）を受ける患者ならびに B 型ウイルス性肝炎に対する核酸アナログ製剤治療を受ける患者が対象となります。感染経路は問いません。過去に IFN 治療を行った方が、再び IFN 治療を行う場合も助成の対象となります。 根治を目的としない IFN 少量長期療法や他の薬剤による治療は助成の対象となりません。

対象疾患は、C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変、B 型慢性肝疾患です。

【助成額と助成期間】

治療にかかる薬剤費、診察費、入院費などの自己負担の上限を、収入に応じて月額 1～2 万円とし、残りの費用を国と自治体が負担します。2010 年 4 月からは、自己負担の上限額を決める所得階層区分の算定の基準（注 1）が変更され、また助成期間は最長 1 年間とされていましたが、一定の条件を満たした方（注 2）については延長と 2 回目の申請が認められます。

	世帯の市町村民税課税年額※	自己負担の上限額（月額）
甲	235,000 円以上	20,000 円
乙	235,000 円未満	10,000 円

（注 1）「住民票上の世帯全員の市町村民税課税年額の合算」から「原則として住民票上の世帯全員の市町村民税課税年額の合算、ただし税制上・医療保険上の扶養関係にないと認められる者については、当該「世帯」の市町村民税額の合算対象から除外できる」に変更。

（注 2）一定の要件を満たし医師が PEG-IFN とリバビリンの併用療法の延長投与（72 週投与）が必要と認める患者。

※原則、世帯全員の合算。ただし以下の要件すべてを満たす方は、当該「世帯」の市町村民税額の合算対象から除外可。

・申請者の配偶者ではないこと

・申請者およびその配偶者と税制上の扶養関係にないこと

・申請者およびその配偶者と医療保険上の扶養関係にないこと

・申し立てがあること

【申請に必要な書類】

最寄りの保健所に申請します

1.肝炎治療受給者証交付申請書（4 枚複写　保健所で入手可能）

2.診断書（神奈川県が指定する専門医療機関が発行した県指定のもの）

3.申請者の氏名が書かれた被保険者証等の写し（各保険者が発行）

4.申請者および申請者と同一の世帯に属する全員について記載のある住民票（居住の市町村が発行　コピー不可）

5.申請者および申請者と同一の世帯に属する全員の市町村民税課税年額を証明する書類（居住の市町村が発行）

6.市町村民税（所得割）の課税状況調査票

月一回の県の審査会の審査で申請が認められれば、肝炎 IFN 治療受給者証が交付されます。 医療費助成は受給者証の発行日から1年間～1年6ヵ月間となるため、IFN 治療を受けることが決定してから申請してください。

インターフェロン治療については、一定の条件を満たした方のみ延長と2回目の申請が認められます。

核酸アナログ製剤治療については、受給者証の更新ができます。（手持ちの受給者証の有効期限の3ヶ月前から受給者証の有効期限までの間に更新の手続きを取って下さい。）

【インターフェロン治療に係る2回目の制度利用】

下記の1を満たし、かつ2、3のいずれにも該当しない場合は、インターフェロン治療に係る2回目の制度利用ができます。手続きは基本的に新規申請と同じ手続きです（申請書の記入の一部と診断書の様式は異なります）。

1. HCV-RNA 陽性のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変でインターフェロン治療を行う予定、又はインターフェロン治療実施中の者のうち、肝がんの合併のないもの
2. 前回の治療において、十分量のペグインターフェロン及びリバビリン併用療法による48週投与を行ったが、36週目までにHCV－RNAが陰性化しなかったケース
3. 前回の治療において、ペグインターフェロン及びリバビリン併用療法による72週投与が行われたケース

【受給者証の有効期間の延長（インターフェロン治療について）】

受給者証の有効期間は原則として1年間ですが、下記の2つの場合に限り、延長が可能です。どちらの場合についても、専門医療機関の医師の所見がある申請書の提出が必要になります。

1. ペグインターフェロン及びリバビリンの延長投与に伴う期間延長

C型慢性肝炎1型高ウイルス量症例に対する、ペグインターフェロン及びリバビリン併用療法の実施に当たり、下記の（1）または（2）の条件を満たし、医師が72週投与が必要と判断する場合に、6ヶ月を限度とする延長が可能です。

⑴前回の治療において、ペグインターフェロン及びリバビリン併用療法48週を行い、36週目までにHCV－RNAが陰性化したが再燃したケースで、今回の治療でHCV－RNAが36週目までに陰性化した症例に該当するケース

⑵（1）に該当しないケースで、今回の治療で投与開始後12週後にHCV－RNA量が前値の 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症例に該当するケース

2. 副作用による治療中断に伴う期間延長

インターフェロンの副作用等により治療を中断した場合については、受給者証の有効期間を最大2ヶ月延長することができます。肝炎インターフェロン治療受給者証有効期間延長申請書を提出してください。

【医療費の払い戻し】

肝炎治療受給者証が届くまでの間に助成対象となる医療費を医療機関や薬局に支払った場合には、患者さんからの請求によって対象医療費を払い戻しにより助成します。払い戻しには肝炎治療費給付申請書を利用してください。肝炎治療費給付申請書を県が受領してから 2 カ月程度で払い戻しが行われます。

【参考】

日本肝臓学会「厚生労働省研究班による C 型慢性肝炎の治療ガイドライン（2010 年 3 月改訂）」

http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HCV1-4.pdf

神奈川県の肝炎に対する取り組み

http://www.pref.kanagawa.jp/osirase/15/1384/kanen/index.html