

新しいC型肝炎治療の概要と薬物療法

帝京大学医学部内科学講座

教授 田中 篤

●C型肝炎の治療の目的は、肝がん等の予防にある●

C型肝炎は、C型肝炎ウイルスに感染したために起こる肝臓の病気です。現在、日本では150万~200万人のC型肝炎患者がいるといわれていますが、他のウイルス、たとえば感染すると高い熱が出るインフルエンザウイルスなどとは違い、C型肝炎ウイルスに感染してもほとんどの方は症状がないため、感染したことに気が付かない方、あるいは気付いていても治療を受けていない方が多いのが現状です。しかし、感染を放置しておくとも慢性肝炎、肝硬変、さらに肝がんと病状が進んでしまいます。したがって、C型肝炎を早めに診断し、治療することは、将来、肝硬変や肝がんなど重大な病気が起こるのを予防するためにとっても重要なことです。

本日のお話のテーマは新しいC型肝炎の治療ですが、薬についてお話しする前に、まず、どのようなC型肝炎の患者さんが治療の対象となるのか、また、どのような場合に急いで治療をする必要があるのかについて確認しておきましょう。

そもそもC型肝炎を治療する必要があるのは、放置すると肝硬変や肝がんなどの合併症を起こしてくるからです。したがって、C型肝炎の治療に当たっては、C型肝炎ウイルスをなくすという目標も重要ですが、それよりもむしろ、C型肝炎ウイルスによる肝がんの発生を抑制するという視点が極めて重要です。肝がんを発症するリスクが高い患者さんは急いで治療すべきです。日本肝臓学会が作成しているC型肝炎治療ガイドラインでは、C型肝炎の治療適応および緊急性を、肝発がんリスクの高低によって決定しています。

どのような場合に肝がんを発症するリスクが増加するかについてはよく調べられており、年齢と肝臓の線維化の程度が重要であることがわかっています。すなわち、65歳を超える高齢の方、あるいは肝臓の線維化が進行して肝硬変ないしそれに近い状態の方が肝発がんの高リスクです。したがって、高齢「かつ」線維化が進展した患者さんは高発がんリスク群であり、可及的速やかな治療が必要となります。一方、非高齢者かつ線維化が軽度の患者さんでは肝発がんのリスクが比較的低いため、速やかな抗ウイルス治療の導入は必ずしも必要ではなく、予想される治療効果や副作用、治療へのご希望などを勘案して治療するかどうか

を決定します。

●C型肝炎の薬物治療——インターフェロンからDAAへ●

それでは次に、C型肝炎の治療が必要だと判断した場合、どのような薬を用いるべきなのかについてお話しします。

3年前まで、C型肝炎の治療は、ペグインターフェロンという注射とリバビリンという飲み薬との2剤を併用する治療が中心でした。同じC型肝炎でも、ウイルスの型と量によって治療効果が違います。ウイルスの型には1型と2型がありますが、2型の方、また1型でもウイルス量の少ない場合には、ペグインターフェロンとリバビリンの治療によって、70～80%の方が治っていました。しかし、難しかったのは1型でウイルス量の多い場合で、ペグインターフェロンとリバビリンを併用して1年間、あるいは1年半治療しても、ウイルスが消失する方は全体の半分、50%程度にとどまっていた。

3年前からこの状況が大きく変わってきています。C型肝炎ウイルスの増殖を直接阻害する薬剤、すなわちDirect Acting Antivirals、略してDAAと呼ばれる新規薬剤が発売されはじめ、1型高ウイルス量のC型肝炎に対する治療効果が大きく向上したのです。

C型肝炎というウイルスは、プロテアーゼやポリメラーゼという酵素を自ら合成しながら増殖しており、これらの酵素の働きがその増殖に必要不可欠です。DAAという薬剤はこれらプロテアーゼやポリメラーゼの働きを阻害することにより、C型肝炎ウイルスを排除する薬です。

日本で最初にDAAが発売されたのは2011年9月、プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルという薬剤でした。テラプレビルはペグインターフェロン、リバビリンと一緒に併用し、治療成績もよかったのですが、副作用がとても強いという難点がありました。

その後、2013年11月にはシメプレビルという薬剤が承認されました。シメプレビルはテラプレビル同様プロテアーゼの阻害薬で有効性も高く、国内第3相試験の結果では、初めてインターフェロン治療を行う初回治療例でのウイルス消失率はおよそ90%、前にインターフェロンとリバビリンの治療を受け、治療中にはウイルスが消失したものの治療終了後に再出現した症例、すなわち前治療再燃例では90%を超えていました。特筆すべきことはテラプレビルと比較して安全性が高いことで、重篤な副作用がほとんどありませんでした。

これらの結果に基づいて、肝臓学会で作成している最新版のC型肝炎治療ガイドラインでは、初回治療および前治療再燃例ではシメプレビル、ペグインターフェロン、リバビリンによる3剤併用、24週が第一選択とされています。一方、ペグインターフェロンとリバビリンを用いた前治療の途中、ウイルスが一度も消失しなかった前治療無効例では、シメプレビルを用いた3剤併用療法のウイルス消失率は36%から51%と低く、十分な効果は期待できません。発がんリスクの高い高齢者の場合ではそれでも治療を行う緊急性がありますのでシメプレビルを用いた3剤併用療法が推奨されていますが、比較的発がんリスクが低い非高齢者ではシメプレビルを用いた3剤併用療法に加え、テラプレビルを用いた3剤併用、および治療待機という選択肢も記載されています。

●新しいDAAへの期待とデメリットの検証●

一方、本年7月にはC型肝炎に対する新たなDAA、ダクラタスビルとアスナプレビルという2種類の経口薬が承認され、発売が間近となっています。ついにインターフェロンを使用しない、飲み薬だけの治療が可能となる時代が来るということです。インターフェロンが使用できない患者さんに対してこの経口2剤を投与した国内第3相試験の結果では、87%の方でウイルスが消失するという良好な結果が得られています。また、シメプレビルを用いた3剤併用の効果が出にくい前治療無効例でも、この経口2剤で80%の方で効果が得られました。したがって、ダクラタスビルとアスナプレビルを用いることにより、いままでは年齢や合併症など様々な理由のためインターフェロンの治療が受けられなかった方、あるいはインターフェロン治療を受けてもまったく効かなかった、あるいは副作用のため続けられなかった方に対する治療が可能となることが期待されています。また来年以降、有効性の高い新たなDAAの承認も予定されています。

しかし、インターフェロンとは異なり、DAAだけによる治療では薬剤耐性ウイルス出現の問題が避けられません。ダクラタスビルとアスナプレビルの場合、治療中にウイルスに変異が起こって薬が効かなくなる可能性があること、さらに、日本のC型肝炎患者さんのなかにはもともとこの薬が効かない耐性ウイルスを持っている方がおよそ20%程度存在することが知られています。また、この2剤では治療中、肝機能が悪化する副作用もみられます。さらに、冒頭にお話ししたように、C型肝炎による治療の目的は肝がんの発生を抑えることであり、インターフェロンによる治療でウイルスを消失させれば肝がんの発生率が大きく下がることは明らかとなっていますが、DAAによる治療でウイルスを消失させた場合、同じように肝がんの発生率が下がるかどうかについてはまだわかりません。

経口薬による治療の場合、ともするとその簡便性に目を奪われてしまいがちですが、メリットだけではなくそのデメリットも十分に検討し、患者さんに説明し同意を得たうえで、治療方針を決定することが私たち肝臓専門医には求められています。

今後、C型肝炎の治療にはペグインターフェロンに加えて数種類のDAAが使用できるようになります。それぞれの長所・短所をよく理解し、DAAによる耐性変異ウイルスの出現を回避しながら、すべてのC型肝炎の患者さんを治癒させ、肝がんを撲滅するという目標に向かって努力したいものです。