



2016年8月24日放送

「B型、C型肝炎の治療」

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野教授
四柳 宏

はじめに

今日は最近大きな変化を遂げているB型、C型肝炎の治療について話させていただきます。
この2つの病気には幾つかの共通点があります。ウイルスが肝臓に感染することによって引き起こされる病気であること、輸血など非経口的な経路によりウイルスが感染すること、ウイルスが持続感染することなどです。ウイルスが持続感染した場合、最終的には肝臓癌を合併することも2つの病気に共通しています。そしてこのことがB型、C型肝炎を治療する最大の理由です。

ウイルス肝炎は治療が必要です

- B型、C型肝炎はウイルスが肝臓に感染することによって引き起こされる病気です。
- ウイルスは輸血など非経口的な経路により感染します。
- ウイルスは持続感染し、肝硬変・肝臓がんを引き起こします。
- ❖ 従ってウイルス肝炎は治療が必要です。

B型肝炎の治療

最初にB型肝炎についてお話します。B型肝炎ウイルスを発見したのはアメリカのブランバーク博士であり、博士にはノーベル医学生理学賞が授与されました。また、このウイルスが肝臓に病気を起こすことを明らかにしたのは日本の大河内一雄博士です。

このウイルスは肝細胞に感染して増殖します。増殖したウイルスは肝細胞から血液中に放出されます。血液中にはウイルス粒子の他にも幾つかのタンパク質が放出されます。その代表的なものがHBs抗原です。SはSurfaceのSです。HBs抗原がウイルスの表面を覆う蛋白であることから付いた名前です。

私は先程B型肝炎を治療する最大の理由は肝臓癌の予防だと申しました。慢性肝炎の患者さんの中にも今お話したHBs抗原が消える方がおられ、こうした方からは肝臓癌は出て参りません。従ってB型肝炎の治療がうまくいっているかどうかの最も良い指標は

HBs 抗原が減少し、最終的には陰性化するかということにあります。HBs 抗原の定量測定は現在健康保険が適用されますので、時々は従来治療効果の指標である HBV DNA の定量測定の代わりに HBs 抗原を測定して頂くによろしいかと思えます。

治療の目標からも推測できますが、治療にあたってはウイルス量を減らすことのできる治療が選択されます。インターフェロン療法と核酸アナログ療法の2つに大きく分かれます。

インターフェロン療法

インターフェロンとは“interfere”即ちウイルス増殖を阻害するタンパク質です。ウイルスに感染した際に我々自身が産生しますが、慢性肝炎の患者さんでは産生が悪いため、外から補充するわけです。週に1回の皮下注射を48回行うのが標準的です。ほぼ1年間に渡り週1回の通院をする必要がありますので、患者さんにとってはかなりの負担になります。発熱などの副反応もありますので、学校や仕事の忙しい人にとってはハードルの高い治療です。

とはいえ約1年の治療の後は治療を中止することが可能ですし、治療の最大の目標である HBs 抗原の陰性化も核酸アナログ療法に比べて高いことがわかっています。若い方に対しては本来第一選択の治療と考えられます。

B型肝炎の治療(1)インターフェロン

- 週に1回の皮下注射を48回行う治療です。
- 約1年の治療の後は治療を中止することが可能ですし、治療の最大の目標であるHBs抗原の陰性化も核酸アナログ療法に比べて高いことがわかっています。
- ほぼ1年間に渡り週1回の通院をする必要がありますので、患者さんにとってはかなりの負担になります。
- 発熱などの副反応もありますので、学校や仕事の忙しい人にとってはハードルの高い治療です。
- ✦ 若い方に対しては本来第一選択の治療と考えられます。

核酸アナログ療法

インターフェロンと並んでB型肝炎の治療に使われるのは核酸アナログ療法です。私たちの遺伝子はDNA・RNAなどの核酸を構成成分に持っていますが、これらと似た構造を持つ薬のことを“核酸アナログ製剤”と呼ぶわけです。ウイルスが増殖する際にはウイルスDNAの複製が必須ですが、核酸アナログ製剤はこのDNAの代わりに取り込まれ、複製を止めることで作用します。

核酸アナログ製剤はのみ薬であり、副反応も軽いことから患者さんにとっては利便性の高い薬です。インターフェロンの投与が行いにくい肝硬変の患者さんにも使用可能な薬です。

核酸アナログの問題点は中止が難しいことです。不用意に中止すると急速にウイルスが増殖し、大きな肝炎を起こす場

B型肝炎の治療(2)核酸アナログ

- 経口薬であり、副反応も軽いことから患者さんにとっては利便性の高い薬です。
- インターフェロンの投与が行いにくい肝硬変の患者さんにも使用可能な薬です。
- 核酸アナログの問題点は中止が難しいことです。不用意に中止すると急速にウイルスが増殖し、大きな肝炎を起こす場合がありますので、原則として止めずに飲み続けます。
- 長期に服用する結果、薬剤耐性が起きることもありますし、腎臓・骨などに障害を及ぼす場合もあり、十分な注意が必要です。
- ✦ 安全な薬剤であり、特に高齢者には第一選択の治療と考えられます。

合がありますので、原則として止めずに飲み続けることとなります。長期に服用する結果、薬剤耐性が起きることもありますし、腎臓・骨などに障害を及ぼす場合もあり、十分な注意が必要です。

B型肝炎についてはこのくらいにして次にC型肝炎の治療についてお話したいと思います。

C型肝炎の治療

冒頭にお話した通り、B型肝炎とC型肝炎には共通点も多いのですが、ことウイルスに関してはこの二つはかなり違います。B型肝炎ウイルスの遺伝子はDNAですが、C型肝炎ウイルスの遺伝子はRNAです。RNAウイルスはHIVなど一部のウイルスを除くと肝細胞の細胞質の中で複製・増殖が起こり、核には入りません。C型肝炎ウイルスの排除が経口薬で可能になったのはこうしたウイルスの増殖環によるところが大きいと考えられます。

C型肝炎のスクリーニング検査はHCV抗体の測定によって行います。HCV抗体はウイルスが侵入した際に私たち自身の免疫の働きによって作られるタンパクであり、現在ウイルスが感染していることを必ずしも表していません。現在感染が起きているかの診断にはウイルス遺伝子であるHCV RNAを測定する必要があります。現在はリアルタイムPCR法によるウイルスの定量が標準検査です。HCV RNA陽性の場合、抗ウイルス療法の選択のため、ウイルス遺伝子型（Genotype）の検査が行われます。

インターフェロン治療

C型肝炎の抗ウイルス療法は2014年秋まではインターフェロンを用いた治療でした。インターフェロン単独療法を行った場合、インターフェロンに感受性のGenotype 2では約半数の患者さんは治癒しますが、インターフェロンに抵抗性のGenotype 1ではインターフェロン単独療法では10%未満の患者さんしか治癒しませんでした。この時代の“治癒”とは治療終了24週後のHCV RNA陰性で定義しており、“SVR24”とも呼ばれていました。

その後インターフェロン治療は、ポリエチレングリコールと共有結合させて半減期を長くしたペグ・インターフェロンの導入・RNAウイルスに対して抗ウイルス作用を示すリバビリンの併用によって大きく進歩しましたが、Genotype 1の症例では約半数の症例しか治癒しませんでした。この原因はインターフェロンの一種であるインターフェロンλの産生量を規定するIL28B遺伝子の多型にあり、

C型肝炎の治療(1)インターフェロン

- インターフェロン単独療法を行った場合、Genotype 2では約半数の患者さんは治癒しますが、Genotype 1ではインターフェロン単独療法では10%未満の患者さんしか治癒しません。
- ペグ・インターフェロンやリバビリンが導入されてもGenotype 1の患者さんは半数が治癒しませんでした。
- その原因はインターフェロンの一種であるインターフェロンλの産生量を規定するIL28B遺伝子の多型にありました。
- ❖ 現在インターフェロンを用いた治療は第一選択とされることがなくなりました。

プロテアーゼ阻害薬との併用が可能になっても難治例が残りました。IL28B 遺伝子多型の検査に健康保険が適応されなかったこともあり、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が効きにくい人にも治療が行われていたようです。

経口薬併用療法

2014年9月に始まったインターフェロンを使わない経口薬のみの治療はC型肝炎の治療を一変させました。最初の経口薬のみの治療であるアスナプレビル・ダクラタスビル併用療法が開始されたのは2014年9月のことでした。当初はインターフェロン治療の適応がない患者さん、インターフェロン治療でウイルスが消失しなかった患者さんが適応でしたが、翌年には全てのC型肝炎の患者さんに適応が拡大されました。

現在 Genotype 1 の患者さんに対しては先程お話ししたアスナプレビル・ダクラタスビル併用療法他に2種類の治療が可能です。ハーボニー、ヴィキラックスという名前で発売されています。アスナプレビル・ダクラタスビル併用療法を含めた3種類の治療は治療期間・適応などに違いはあるものの、いずれも高率に治癒が得られます。ただし、アスナプレビル・ダクラタスビル併用療法、ヴィキラックス単独療法に関しては治療前に薬剤耐性株がないかどうかの確認が必要です。薬剤耐性検査に関しては製薬企業の協力を受けて無料で行うことが可能になっています。薬剤耐性がない患者さんでは90%以上の治癒が得られます。なお、経口薬の併用療法の際の治癒はインターフェロン療法とは異なり、“治療終了12週後のHCV RNAが陰性であること”で定義され、SVR12とも呼ばれます。

Genotype 2 の患者さんに対してはソホスブビル・リバビリン併用療法が行われます。Genotype 1 の患者さん同様90%以上の患者さんで治癒が得られます。

経口剤の治療は副反応の少ない治療で、脱落は少なく治療中止となることはめったにありません。慢性肝炎の患者さんはもとより、肝硬変の患者さんでも初期であれば治療が可能です。ただし降圧剤、抗不整脈剤、抗高脂血症剤などいくつかの薬剤との間に相互作用があり、薬剤の添付文書に注意深く目を通す必要があります。

C型肝炎の治療は経口薬の併用療法が可能になり、大きく変わりました。インターフェロン時代には治療をすることがためられた高齢者、合併症保有者も安全に治療が可能な時代になりました。多くの患者さんがこの治療を受けて肝臓癌のリスクを低くすることが期待されます。

以上、今日はB型肝炎・C型肝炎の治療に関する最近の動向について話させていただきました。

C型肝炎の治療(2) 経口薬併用療法

- 2014年9月から開始されました。
- Genotype 1に対しては、“アスナプレビル・ダクラタスビル併用療法”、“ハーボニー療法”、“ヴィキラックス療法”の3種類が可能です。
- アスナプレビル・ダクラタスビル併用療法、ヴィキラックス単独療法に関しては治療前に薬剤耐性株がないかどうかの確認が必要です。
- Genotype 2の患者さんに対してはソホスブビル・リバビリン併用療法が行われます。
- ✦ 副反応も少なく、現在第一選択の治療です。