

C型肝炎克服時代の現状と残された課題



大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学教授

竹原徹郎

1984年大阪大学医学部卒業。米国マサチューセッツ総合病院消化器科、大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学助教授、大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学准教授などを経て、2011年から現職。肝炎、肝硬変、肝癌の基礎と臨床に取り組んでいる。著書に『肝炎のはなし』（朝倉書店、2021年）、『肝臓のはなし』（中公新書、2022年）など。

私が伝えたいこと

- C型肝炎のウイルス検査の結果をまず確認する。
- 陽性の場合は、精査の上、直接作用型抗ウイルス薬（DAA）治療を行う。
- ウイルス排除後も、病態に応じたフォローアップを行う。

1 C型肝炎治療の現況	p02
2 非代償性肝硬変に対する治療	p04
3 B型肝炎共感染例への対応	p07
4 耐性ウイルスに対する再治療	p08
5 ウイルス排除後の適切な経過観察	p10
6 感染者数の現状と肝炎撲滅への道	p12
7 「奈良宣言 2023」	p14
8 おわりに	p15

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

アイコン説明

-  注意事項/課題・問題点
-  補足的事項/エッセンス
-  お役立ち/スキルアップ
-  関連情報へのリンク

HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによるHTML版の閲覧方法の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナルWebコンテンツの一覧をご覧ください。

1 C型肝炎治療の現況

C型肝炎ウイルス（HCV）は1989年に発見されたが、その後、きわめて早い時期（1992年）にインターフェロン治療が承認された。当初のインターフェロン治療は治療期間が24週に限定されており、治療効果にも限界があった。しかし、その後、治療期間の延長、リバビリンの併用、ペグ化製剤の開発などを経て、2000年代に入るとペグインターフェロン＋リバビリン併用治療が標準治療として確立した。治療開始後のウイルス量の低下を指標にして投与期間を延長するという「レスポンスガイド」の概念も取り入れられ、6つある遺伝子型のうち遺伝子型1型で高ウイルス量の症例に対して約50%、その他の症例では約80%のウイルス排除率が達成されるようになった。

インターフェロンやリバビリンは、非特異的な抗ウイルス薬である。インターフェロンは1950年代に発見されたサイトカインのプロトタイプであり、様々な生物作用（抗ウイルス活性、抗腫瘍活性、免疫修飾作用）を有するが、もともと抗ウイルス活性を指標に発見された。リバビリンは、1970年代に合成された核酸型の抗ウイルス薬で、呼吸器感染症などの広い範囲のウイルスに対して抗ウイルス活性を有する薬剤である。

一方、HCVに対して特異的に作用する抗ウイルス薬の開発は、ウイルス発見にもかかわらず順調には進展しなかった。これはHCVの発見が遺伝子断片の発見であり、ウイルスそのものの分離・培養ではなかったためである。ウイルスの培養は困難をきわめたが、1998年にウイルスRNAの非構造領域を、インターフェロン応答の欠如した細胞にトランスフェクションすることにより、ウイルス増殖に必須な領域を細胞内で複製することが可能になった。これをレプリコンと呼んでおり、これを契機にC型肝炎に対する創薬開発が進展するようになった（図1）。

C型肝炎のウイルス増殖に必須な遺伝子は、非構造領域の中のプロテアー

図1 C型肝炎創薬の歴史

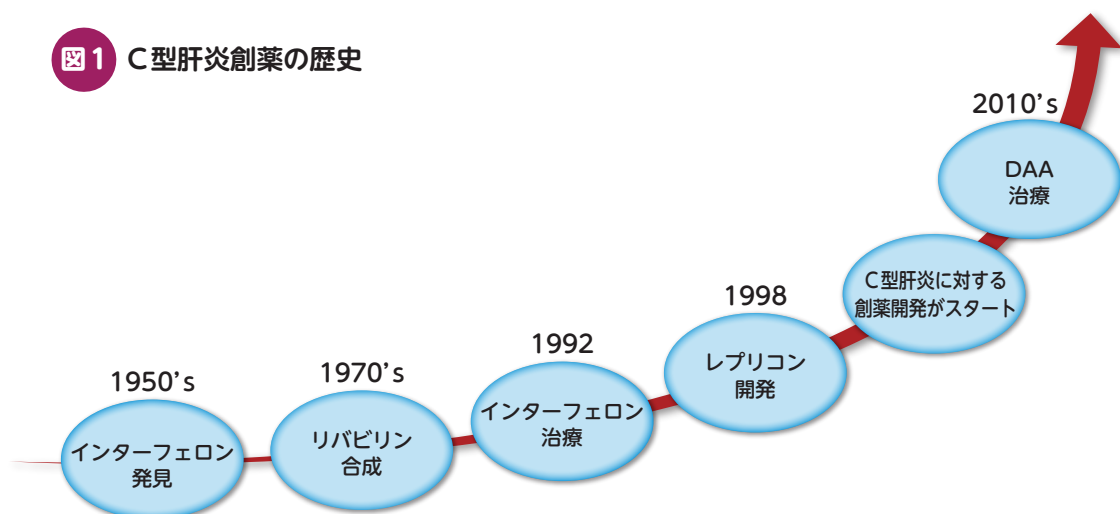
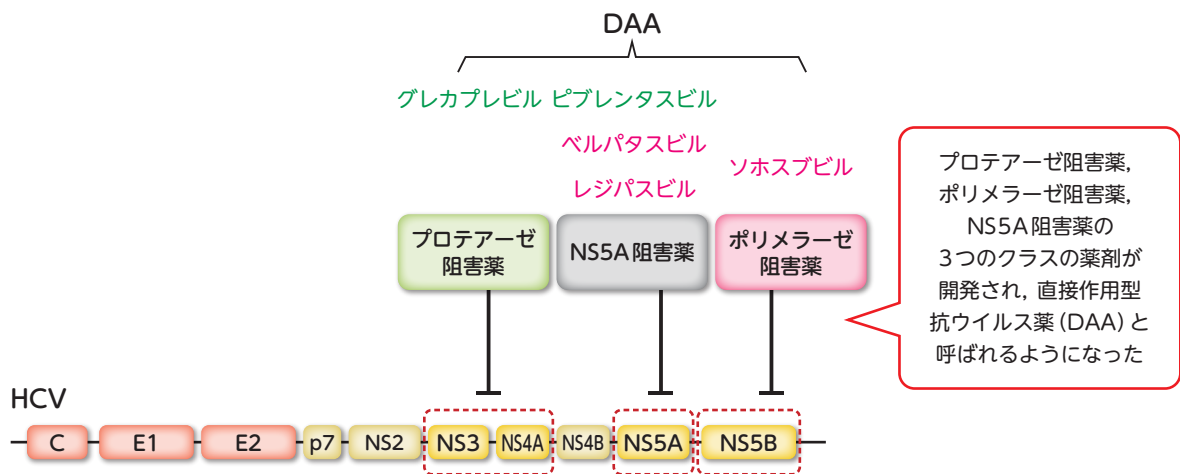


図2 DAA3種類のクラスの薬剤とその作用点



グレカプレビルはピブレンタスビルと、ソホスブビルは、ベルパタスビルあるいはレジパスビルと併用して使用される

ぜ、ポリメラーゼ、NS5A複製複合体である。最も早く開発されたのがプロテアーゼ阻害薬である。これはプロテアーゼの構造解析データからデザインされ、レプリコンを用いて改変された。ポリメラーゼ阻害薬は、核酸類似体の構造をもとに作製され、やはりレプリコンを用いて最適化された。NS5A複製複合体は、酵素活性を有さずその機能は当初不明であったが、レプリコンにおいて抗ウイルス活性を示す化合物を網羅的にスクリーニングする過程で、NS5A阻害薬は偶然発見された。NS5A複製複合体に変異が入ると活性が減弱することから、NS5A阻害薬であることが明らかになった。これらの3つのクラスの薬剤は、後に直接作用型抗ウイルス薬（direct acting antivirals : DAA）と呼称されるようになった（図2）。

最初に臨床に登場したのは、プロテアーゼ阻害薬である。2011年にペグインターフェロンやリバビリンと併用する3剤治療として用いられ、1型高ウイルス量症例に対するインターフェロン投与期間を短縮し、さらにそのウイルス排除率を80%に向上させる薬剤として画期的なものであった。プロテアーゼ阻害薬をインターフェロンやリバビリンと併用する理由は、単独で投与すると、高率にプロテアーゼ領域に変異を持ったウイルスが出現し、治療効果が得られなくなるためである。しかし、3剤治療をしても20%の症例で治療効果が得られず、このような症例には耐性ウイルスが出現し、その対策が問題となった。

プロテアーゼ阻害薬に続いて、NS5A阻害薬やポリメラーゼ阻害薬が臨床に登場し、複数のクラスの阻害薬を併用することにより、インターフェロンを用いなくても、薬剤耐性の出現を抑制し治療効果を高めることが可能になった。2014年に初めてのインターフェロンフリー治療として、プロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害薬の併用治療が承認され、翌2015年にはポリメラーゼ阻害薬とNS5A阻害薬の併用治療が承認された。これにより、

C型肝炎の治療はインターフェロン治療から真の意味でのDAA治療に置き換わるようになった。その後、各クラスの薬剤がさらに改良されることにより、現在では12週の治療期間で95%以上の症例でウイルス排除が可能となった。

この10年間で10種類近くの新しい治療レジメンが承認されたが、その多くは古い世代の薬剤として既に臨床から退いている。現在使用可能な薬剤は、プロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害薬の組み合わせであるグレカプレビル/ピブレンタスビル(マヴィレット®)、ポリメラーゼ阻害薬とNS5A阻害薬の組み合わせであるソホスブビル/レジパスビル(ハーボニー®)、ソホスブビル/ベルパタスビル(エプクルーサ®)である。ソホスブビル/レジパスビルは、2015年に登場した薬剤耐性バリアの高い画期的な薬剤であるが、ソホスブビル/ベルパタスビルがすべての病型のC型肝炎の治療に適応拡大された2022年以降、それに置き換えられ使用機会は減っている¹⁾。このような中で、現在問題になっているのは、①非代償性肝硬変に対する治療、②耐性ウイルスに対する再治療、③ウイルス排除後の適切な経過観察、④未治療例に対する治療の推進と再感染の防止である(図3)。

図3 C型肝炎治療の抱える問題点



2 非代償性肝硬変に対する治療

1 DAA治療の結果と予後

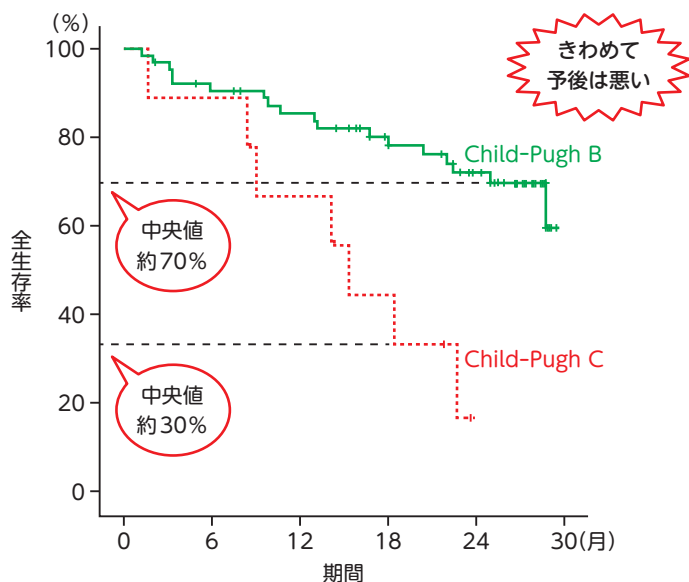
非代償性肝硬変は生存率の中央値が、Child-Pugh B症例で約70%、Child-Pugh C症例では約30%と、きわめて予後の悪い疾患である(図4)²⁾。インターフェロン治療の時代には、治療期間も長く、様々な副作用を有する抗ウイルス治療を、このような患者に適応することは想定もできなかった。DAA治療の時代になると、肝障害性の低いクラスのDAAを組み合わせることにより(図5)、このような患者群に対しても抗ウイルス治療を行うことが可能となった。



肝臓検査.com: Child-Pughの計算.



図4 C型非代償性肝硬変患者の予後 (文献2より改変)

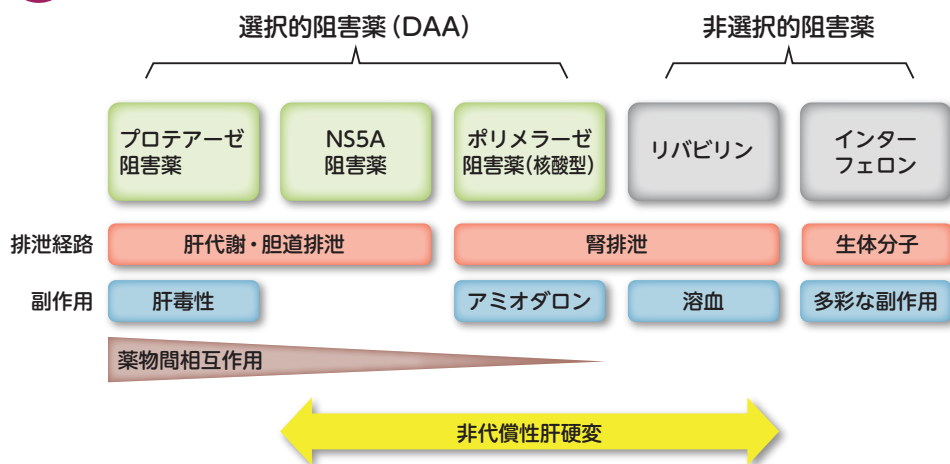


Child Pugh B, Child-Pugh C 症例の無治療における予後

Child-Pugh分類 (表1)

肝硬変の程度を分類し、肝臓の機能がどのくらい残っているかの指標。肝臓の治療において非常に重要となる。肝臓の治療法には、肝臓の機能を悪化させる治療が含まれているためである。肝臓の機能が十分に残っていれば、様々な治療の選択肢があるが、肝臓の機能があまり残されていない場合、治療は限られてくるとことになる。Child-Pugh分類では、具体的には肝性脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間活性値 (肝機能を示す血液検査の指標) の5項目を用いて合計点を算出する。診察、血液検査、画像検査でこれらの項目を評価し、合計点は5～15点の範囲で示される。5～6点: A, 7～9点: B, 10～15点: Cと分類され、AからCへと進むにつれ、肝硬変の程度は強くなり、残された肝機能はわずかになる。

図5 C型肝炎に対して使用可能な抗ウイルス薬



C型肝炎に対して使用される抗ウイルス薬の排泄経路、副作用プロファイル、薬物間相互作用の特徴。日本では非代償性肝硬変へのリバビリンの使用は認められていない

表1 Child-Pughの肝硬変重症度分類

	1点	2点	3点
血清ビリルビン (mg/dL)	2.0未満	2.0～3.0	3.0超
血清アルブミン (g/dL)	3.5超	2.8～3.5	2.8未満
腹水	なし	コントロール可能	コントロール不能
肝性脳症	なし	軽症 (I, II)	重症 (III, IV)
PT (%)	70%超	40～70%	40%未満

PT: プロトロンビン時間活性値

A: 5～6点, B: 7～9点, C: 10～15点