

テーマ——ウイルス肝炎 平成27年度漢方医学講座・臨床講座

# C型肝炎は 治癒の時代へ

国際医療福祉大学 山王病院消化器内科  
銭谷幹男

(平成27年7月12日収録)

今日は、ウイルス肝炎、特にC型肝炎はインターフェロンを使わずに治る時代になったという話をしようと思います。

## C型肝炎と肝癌死亡

わが国で、毎年約35,000人が肝癌で死亡し、その70～80%はC型肝炎由来でした(図1)。そのため慢性C型肝炎は国民病と言われ、国を挙げて治療にあたってきました。以前は薬の回し打ちや輸血製剤のチェックができな

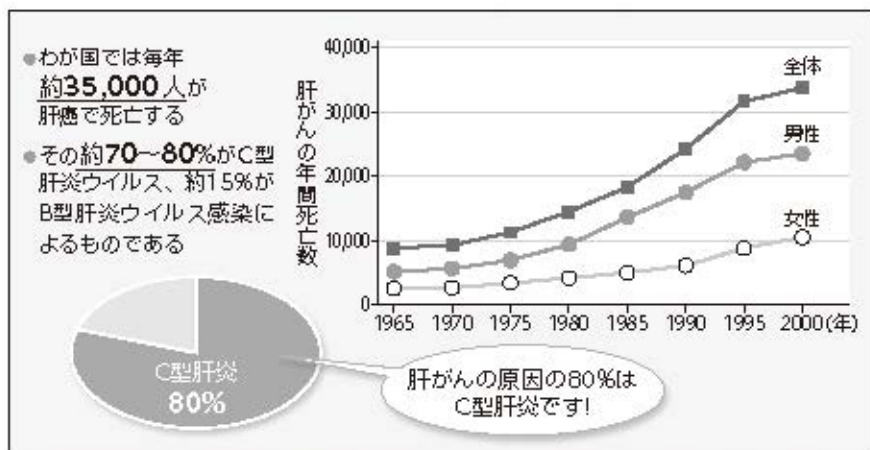


図1 国内の肝癌による死亡と原因の年次推移 (独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎情報センターHPより [http://www.kanen.ncgm.go.jp/forpatient\\_hcv.html](http://www.kanen.ncgm.go.jp/forpatient_hcv.html))

表4 ソバルディの薬物相互作用 非常に優秀なSOFですが、注意すべき点もあります。

(1)併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の強力なP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
カルバマゼピン、フェニトイン		
セイヨウオトギリシウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品		
(2)併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のP-gpの誘導作用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。
フェンバルピタール		

P-gp: P 糖蛋白

とPEGインターフェロン、リバビリンの併用も実施されています。これを使った人で効かない人は、実は薬剤耐性変異があるということになります。ポリメラーゼ阻害薬とリバビリンを使うゲノタイプ2型の治療は、経口剤3ヶ月です。リバビリンによる溶血の副作用がありますが、殆ど治るようにはなりました。

### 〈DAA治療と発がん抑制〉

インターフェロンはウイルスを直接抑えますから、インターフェロン治療をして治ると発ガン予防効果があることは明らかだったわけですが、DAAでC型肝炎を治して発ガンが抑制されるかについては、使用されてから数年位しか経っていませんから、まだ分かりません。今後はC型肝炎が経口剤(DAA)で治った後に発ガンがあるかどうかの検討をやっていかなければなりません。「もう治ったから来なくていいよ」と言ってはいけません。治した人は60歳以上で、ガン年齢の人、肝臓の線維化もある程度進んでいる人ですから、発ガンに対しては今後も診ていかなければなりません。

表5 DAA治療選択に当たって考慮が必要な因子

薬剤耐性変異 副作用 治療後の発ガン予防効果
------------------------------

従来のIL-28β、性別、年齢、ウイルス量などは大きな因子ではなくなりました。

### 〈DAA治療のまとめ〉

以前の治療では考慮すべきだったIL-28、高齢、性別、ウイルス量はもう関係ないのです(表5)。C型肝炎ウイルス、HCV-RNAが陽性かどうかだけ調べていただき、GOT、GPTの値とも関係なく、感染ウイルスのゲノタイプだけ調べていただいて、1型ならばポリメラーゼ阻害薬とレディパスピルの併用薬、2型ならばポリメラーゼ阻害薬とリバビリンの併用、これで3ヶ月治療すると9割は治ります。治った後には、発ガンの予防をしていただくということになります。

耐性変異はプロテアーゼ阻害薬を使った場合には問題です。これは十分に検索・確認して治療していただくことが重要です。今後、皆さんがお使いになる核糖型のポリメラーゼ阻害薬のソホスフビルは耐性変異が非常に少ないです(図29)。ただし、どんな薬でも必ず耐性が出るわけですから100%という治療率は、いずれ崩れるでしょう。

### ■それでも治らなかつたら

それでも、やっぱり治らなかつたら、この人の治療をどうするかということを考えなければいけないです。そういう時に、再治療をどうするかというのは今後の問題です。経口剤とインターフェロンを、もう一遍使うという併用治療を今後考えていかなければならないかもしれません(図30・カラー114頁)。ただし、そのような治療法の保険収載がありません。95%治る人ではなく、残りの5%の治らない人の検討を誰がするか。なかな

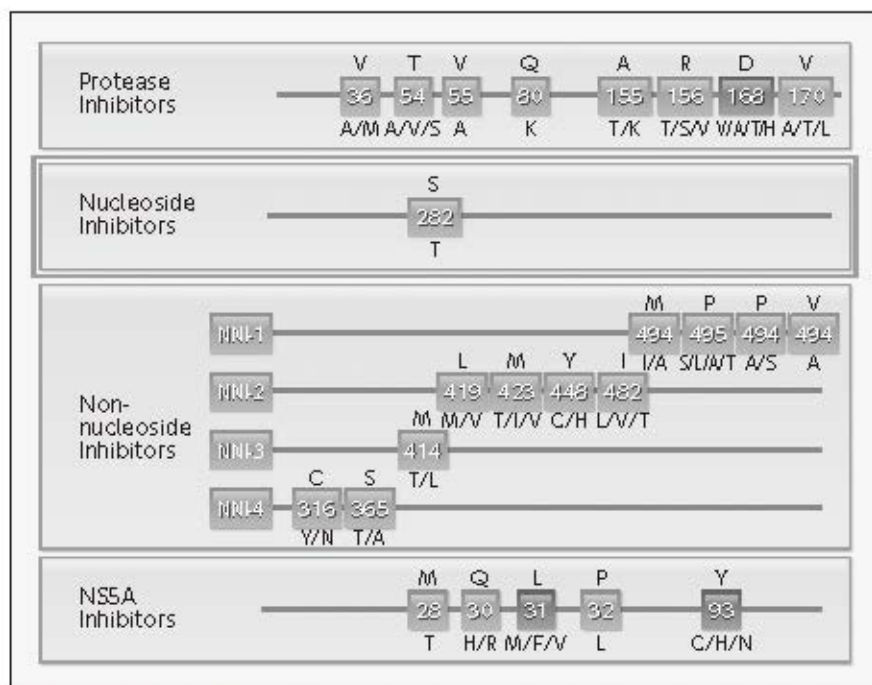


図29 DAAの耐性変異

DAAの使用に当たってはやはり耐性変異を十分考慮することが大切。核酸型のSOFIは耐性変異が少なく、今後の主要治療薬。

かしません。95%治っちゃうと残りの5%まで頭が回る人は少ないです。しかし、今後は考えていかなければいけないと思います。

先程申し上げましたが、インターフェロンで治療すると明らかに発ガン率は下がります。経口剤(DAA)3ヶ月の治療でウイルスを消して、これが本当に発ガン(の抑制)につながるかは未だ分かりません(図31)。今後5年間みなくてははいけません。ただし、経口2剤で、日本で治療した人はいるわけです。この人達を診ると血小板数は上がります。それから治療前後で調べると腫瘍マーカーのAFPの値が下がっています。多分、発ガンも抑制されることになるのだらうと思います。しかし、使い始めてから1年し

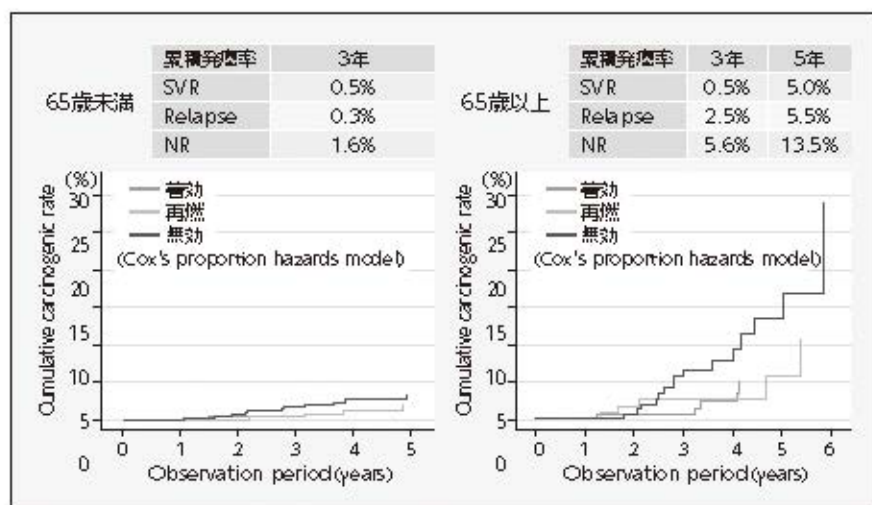


図31 累積発症率(Peg-IFN/RBV治療効果別) DAA治療で発症が抑制されるかも大きな問題です

か経っていませんから、だれも未だデータを持っていません。5年後のことは、まだ分からない。5年間みて発ガンも抑制されていたら、日本のC型肝炎は3ヶ月の治療で、ほぼ「めでたし、めでたし」ということになります。輸血のチェックはなされていますから、新規発症はないので、今後10年間でC型肝炎は減少し、C型肝炎を見つけると、ああ珍しい病気が見つかったねという話になると思います。

### 〈C型肝炎治療：まとめ〉

HCVは1989年に発見されて1990年に慢性C型肝炎のインターフェロン治療が始まったわけです。まだ副作用も強く、打率1割でした。インターフェロンを改良したPEGインターフェロンを導入し、リバビリンを併用すると、色々試みられた末にプロテアーゼ阻害薬が出てきて、7、8割治るようになった。しかし耐性変異の問題が出てきた。ところが現在では、ついにインターフェロンを使わずに経口(DAA)2剤で、今まで治療の対象ではなかった60歳以上の女性や、代償性肝硬変症例も治るようになった。しか