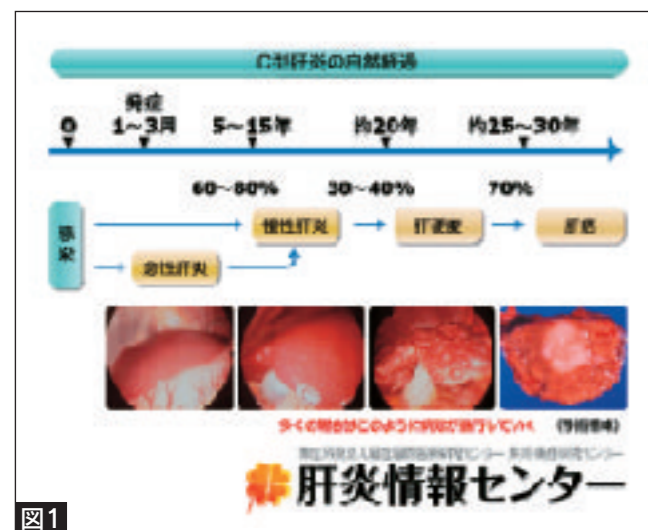


「C型肝炎は治る」

C型肝炎ウイルス（HCV）はいったん感染すると自然に治ることは非常にまれです。そして、感染期間が長くなると、徐々に肝細胞を破壊し、肝の線維化が進行してきます。この状態を慢性肝炎、肝硬変と呼びます。もっとも問題になるのは、肝硬変になれば（慢性肝炎の状態でもまれに）、肝がんを発症することです。（図1）



肝がんは、いったん発症すると完治は非常に困難ながんです。現在、いろいろな治療を試みており、以前に比べて生存期間も伸びてきていますが、肝機能が悪い状態になると治療法も限られてきます。

そこで、肝がんの予防にもっとも大事なことは肝臓の病気をすすめないこと、すなわち、C型肝炎ウイルスをなくすことになります。2014年8月末まで、その主力はインターフェロンという注射薬が担って来ました。インターフェロン治療単独ではわずか1割の治癒率でしたが、リバビリンという併用薬の登場、インターフェロンのペグ化、そして2011年の直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）の併用によって90%まで治癒率は上昇してきていました。（表1）

しかし、インターフェロンを使う治療には問題がありました。

それは、インターフェロンの副作用です。インターフェロンはもともと人間に体で作られる、インフルエンザなどのウイルス感染を起こした際に自然に発現するサイトカインです。ウイルスに感染した際に出てくる症状、

発熱、倦怠感、頭痛、関節痛、食欲不振などの症状はインターフェロンを投与した際にも起きてきます。ウイルス感染が治った時にはインターフェロンなどのサイトカインの産生も元に戻り、症状はなくなります。しかし、C型肝炎の治療のときに使うインターフェロンはHCVの型によっても違いますが、短くて24週間、長い場合には1年以上も使用しないとイケないことがありました。また、このようなウイルス感染様の副作用に加え、不眠やうつといった精神神経症状も起こり、治療終盤の治療継続を妨げる因子となっていました。

これらの副作用が、HCV治療を一度行った方の場合、2度目の治療を躊躇させる原因となっており、初めて使用する場合には副作用に対する恐れが治療導入から遠ざかる原因になっています。そして、治療中の方では副作用により治療を中断せざるを得ないケースも少なからず出てきていました。

そして2009年にインターフェロン治療でHCVが治る人と治らない人の遺伝子の違いが明らかにされました。その解析では、IL28Bという遺伝子のある部分の変異をみると30%の方にインターフェロンで治らない遺伝子の型を認めています。このIL28B遺伝子の型はHCVのインターフェロン治療の有効性を判断するのにきわめて有効であることが分かったのです。なおこの遺伝子の変異は他の疾患とは関係はなく、HCV感染にのみ関連する遺伝子変異です。

以上のように、インターフェロンを使うHCV治療には、副作用と遺伝子変異により治療効果が規定される一面があることがわかりました。そしてこのような状況の中、DAAsを2剤使用し、インターフェロンを使わないHCV治療が開発されてきました。

その最初の内服薬がダクレインザ（DCV）とスンペラ（ASV）（いずれもプリストルマイヤーズ社）になります。（表1）

HCV治療の歴史（治癒率）

| | |
|-------|-------------------------------------|
| 1992年 | インターフェロン単独療法（10-20%） |
| 2001年 | インターフェロン、リバビリン併用療法（30%） |
| 2003年 | ペグインターフェロン単独療法（20%） |
| 2004年 | ペグインターフェロン、リバビリン併用療法（50%） |
| 2011年 | ペグインターフェロン、リバビリン、直接作用型抗HCV薬（70-90%） |
| 2014年 | DAAs、経口薬2剤（ダクレインザ+スンペラ）（85-95%） |

これらのDAAsはインターフェロンと違い人間の体で

感染したときに出てくる物質ではありません。HCVが増殖するときに必須である活性化したHCVのプロテアーゼやポリメラーゼを阻害する薬剤です。すなわち、インターフェロンのような副作用はなく、ヒトの遺伝子変異も関係がないわけです。

DCVとASVはHCVのセログループ1の慢性肝炎、代償期肝硬変における、インターフェロンを含む治療に不適格、もしくはインターフェロンを含む治療に無効となった症例が保険適応となっています。DCVは1日1回、ASVは1日2回の内服を24週間継続します。治療効果は治癒率85%です。

治験の段階での報告では、インターフェロンのような有害事象はなく、IL28Bによっても治療効果に差はなく、肝硬変であっても慢性肝炎と同等であり、年齢や性別での治療効果に差はありません。当院でも保険適応の条件を満たせば、80歳以下の方であれば無条件に、80歳以上でも希望があれば経口2剤の治療を導入しようかと考えています。

このようにすばらしい経口薬ですが、注意すべき点もあります。

まず、副作用で肝障害があることです。

治験の段階で治療中止となった11例のうち10例が肝障害であったと報告されています。すなわち、DCVとASVで治療する際には自覚症状より肝機能のデータに注意が必要になってきます。

次に問題となる点は、HCVの特定の変異がDCVとASVの治療無効性と関係しているということです。この治療無効性と関連するHCVの変異は治療前から見られています。また、この変異は来年発売される別の経口2剤の治療無効とも関係する可能性が示唆されています。すなわち、DCVとASVの治療を始める際にはこの特定の部位の変異をあらかじめ調べておく必要があります。当院ではこの変異を治療前に測定し変異のある方には来年以降の治療（次項）をおすすめしています。

HCVに対する経口薬は来年以降にも強力な新薬（Sofosbuvir、Ledipasvir）が登場することが知られています。その新薬の治療効果はDCVとASVよりも良いことが治験のデータから推測されています。治療効果は90%以上とされており、HCV感染は治る時代になってきています。しかし、高齢になればなるほど、肝がんの発症リスクはあがります。このリスクはHCVが排除された後



市民向けの健康講座

もゼロにはなりません。しかし、早くHCVを排除することにより、発がんの危険性も下がる可能性があると考えられています。どの治療法をいつ導入するかは、患者さんの年齢、肝線維化とHCVの型、変異の部位を総合的に判断し検討する必要があります。これらの条件を踏まえた当院におけるHCVの治療方針を図2に示します。

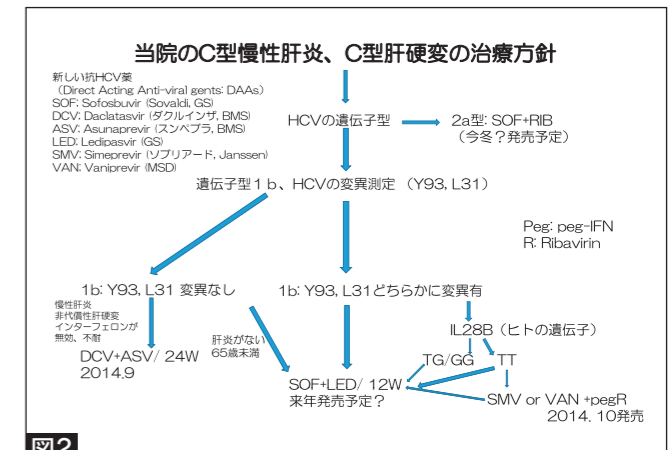


図2

HCVは治る時代になってきます。しかし、肝がんを少しでも減らすためには、より多くの患者さんをより早く治療しなければいけない時代になったともいえます。

消化器内科 診療部長
市川 辰樹

専門
消化器一般

資格

- 日本内科学会認定内科医
- 日本移植学会専門医
- 日本消化器内視鏡学会専門医
- 日本消化器病学会専門医
- 日本肝臓学会専門医
- 日本がん治療認定医