

## C型肝炎治療の「これまで」と「今」、そして「これから」

名古屋掖済会病院 消化器科 主任部長 神部 隆吉

現在、C型肝炎ウイルスに感染している患者さんは日本中に約200万人いると推定されています。C型肝炎は10～30年かけて肝硬変に至りますが、肝硬変患者さんでは、一年に5～7%の割合で肝臓がんが発症します。肝臓がんで亡くなる方は年間約3万人、そのうち約7割がC型肝炎ウイルスに感染しているといわれています。何とか肝硬変になる前の、C型肝炎の段階で治せないかと世界中で研究が続けられてきました。この1、2年新しい薬が次々と登場し、今や9割のC型肝炎患者さんが治る時代になってきました。

### ◆C型肝炎治療の歴史

1988年にC型肝炎ウイルスの遺伝子が発見され、1992年からインターフェロン治療（注射）が開始されましたが、当時の治癒率は2%と惨憺たる成績でした。その後、2001年にインターフェロン、リバビリン（飲み薬）併用療法、2003年からペグインターフェロン※（注射）、リバビリン併用療法が行われるようになりましたが、治癒率はそれぞれ、30～40%、40～50%程度でした。2011年にテラプレビル（飲み薬）と、ペグインターフェロン、リバビリンによる3剤併用療法が導入され、治癒率は73%まで上がりましたが、副作用がひどく、一部の基幹病院でしか治療が行えませんでした。

※ペグインターフェロンとは、インターフェロンに体内での持続時間を延長する加工（ペグ加工）をしたもの。

### ◆シメプレビルを含む3剤併用療法

そうした中、2013年12月にシメプレビルと、ペグインターフェロン、リバビリンによる3剤併用療法が保険適応となり、助成制度も認められました。

治療期間は24週間です。シメプレビルは1日1回1錠の飲み薬で、はじめの12週間だけ服用します。それと併行して従来のペグインターフェロン、リバビリン併用療法は24週間行います。

この治療による治癒率は、初めて治療を行う患者さんや、前回治療中に再燃した（ウイルスが一旦陰性になったが、また陽性に戻ってしまった）患者さんに対しては約90%、前回治療無効例（治療中一度もウイルスが陰性にならなかった）に対しては約50%です。

副作用は従来のペグインターフェロン、リバビリン併用療法とほぼ同等です。ビリルビン※が上昇することがあり、肝硬変に近い方に使う場合等には注意が

必要ですが、患者さんは過度な不安を抱く必要はありません。

※ビリルビンとは、肝臓でつくられる胆汁の主成分のひとつ。黄疸の程度をはかるために行われる検査項目。

#### ◆インターフェロンフリー治療

患者さんの中には65歳以上であったり、合併症を伴っているため、インターフェロンを含む治療が困難または副作用に耐えられない方も少なくありません。2014年9月にはダクラタスビルとアスナプレビルが保険適応となり、国内初のインターフェロンフリー（インターフェロンを使わない）治療ができるようになりました。

対象はいまのところ、インターフェロンの適応がない、耐えられない、前治療無効（ウイルスが1回も陰性にならなかった）の患者さんです。ダクラタスビルは1日1回、アスナプレビルは1日2回服用する飲み薬で、治療期間は両薬剤を併用して24週間です。治療効果は約85%の治癒率が確認されており、代償期（腹水や黄疸のない）肝硬変でも同じぐらいの効果があります。

副作用で多かったのは、ALT・AST※の増加、頭痛、発熱、下痢、鼻咽頭炎等で、まれに重篤な肝機能検査値の異常を起こす方があることから、投与開始12週までは2週間ごと、それ以降は4週間ごとに肝機能検査を受ける必要があります。ただし、この治療による肝機能異常はダクラタスビルとアスナプレビルの服用を止めることにより改善します。

※ALT・ASTとは、肝臓の働きを調べる血液検査の中で最も一般的なもの。

#### ◆どのように治療法を選択すればよいのか

インターフェロンには全身倦怠感など副作用も少なくないことから、インターフェロンフリー治療への患者さんの期待が非常に大きいのですが、現時点では第一選択は、シメプレビルを含む3剤併用療法が推奨されています。インターフェロンフリー療法は、あくまでもインターフェロン不適格例で、肝臓がんを発症するリスクの高い高齢者や線維化が進んだ患者さんに限って推奨されており、インターフェロン不適格例でも発がんリスクが低～中程度の場合は治療待機（治療を行わず様子を見る）も念頭に、治療法の選択は慎重に判断する必要があります。

その理由は、治療前からすでに耐性（遺伝子の変異していて効きにくい）ウイルスを持っている患者さんが存在し、この耐性ウイルスを持つ患者さんにインターフェロンフリー治療を行った場合は治療効果が見込めないばかりか、その後の治療の選択肢がせばまり、耐性ウイルスが増強するリスクがあるからです。日本肝臓学会のガイドラインではこの点を考慮し、「治療前に遺伝子変異を

確認し、変異があれば治療待機を考慮する」と書かれています。

またインターフェロン治療では長期的に肝臓がんの発症を抑える効果がありますが、インターフェロンフリー治療においては、長期成績はまだはっきりしていません。インターフェロンには全身の免疫力を高めることによって、抗ウイルス作用を発揮します。ウイルスを直接攻撃する抗ウイルス薬と併用することは合理的といえます。

#### ◆今後の動向

今回のインターフェロンフリー治療については、すでに未治療（これまでに治療したことがない）や前治療再燃例（ウイルスが一旦陰性になったが、また陽性に戻ってしまった）での適応追加の申請が行われており、そう遠くない時期に適応が拡大される可能性があります。また、新しいインターフェロンフリー治療となるレジパスビル/ソホスブビル/配合錠が 2014 年 9 月に申請されました。これまでソホスブビルの耐性ウイルスの報告がないので、その効果に期待したいところですが、インターフェロンフリー治療を使う患者さんが増えていく傾向については、治療に抵抗性をもつウイルスが増える懸念もあり、現時点では慎重な姿勢が必要と考えます。

筆者の勤務先病院

名古屋掖済会病院

〒454-8502

愛知県名古屋市中川区松年町 4-66

TEL : 052-652-7711

FAX : 052-652-7783

URL : <http://nagoya-ekisaikaihosp.jp/>