

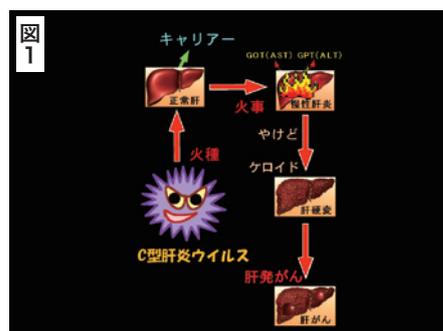
C型肝炎は希少な疾患になるのか？

副院長 酒井 浩徳

2014年、米国テキサス大学MD Anderson Cancer CenterのChhatwal氏らは予測モデルを用いて2036年には米国においてC型肝炎は希少疾患になることをAnn Intern Med (161: 170-180, 2014) に発表しました。リスクおよび出生年を絞り込んだ単回スクリーニングを行ってC型肝炎ウイルス（HCV）感染者の拾い出しを行い、現在、さらに今後開発される抗ウイルス治療を行った場合の予測です。米国のデータにはなりません、HCV感染者数は2001年には320万人（日本の感染者数は190～230万人；2004年）でありましたが、2013年には230万人に減少、今後2036年には20万人未満になることが予測されています。さらに2050年までに約12万4,200例の非代償性肝硬変、7万8,800例の肝細胞がん、12万6,500例の肝臓関連死、9,900例の肝移植を回避出来ると推測しています。この背景には、画期的に進歩したC型肝炎治療があることは言うまでもありません。現在、そして今後行われるすばらしいC型肝炎の治療についてまとめる前に、C型肝炎について、さらにこれまでの治療の歴史について簡単に触れましょう。

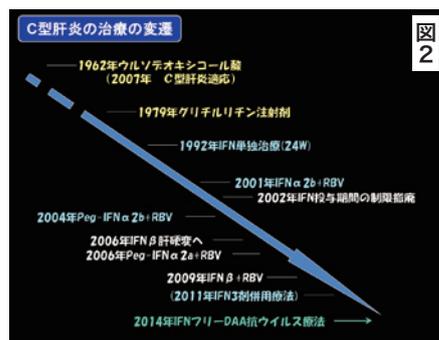
何らかの原因でC型肝炎ウイルスに感染してしまいます。肝炎の原因がわからない方が50%以上でしょうか。多くは戦後の混乱期、感染防御の知識が全く不十分であった時期にさかのぼるでしょう。最近では新たな感染は非常に少なくなっています。入れ墨、麻薬・覚醒剤常習者、ピアス、性行為・・・全く感染がなくなったわけではありません。感染したウイルスは、7割の人において肝臓に火種として長くとどまり（3割の人では感染後早期に駆除することが出来ます）、基本的には自然に消失することはありません。火種はいつしか火事を起こしてきます。これが慢性肝炎。「沈黙

の臓器」肝臓ではほとんど症状はなく検査をしなければ気づくことはありません（健診の重要性）。火事の大きさを反映するのがAST/ALTとなります。火事が続けば肝臓も火傷を負いケロイドが出来ます。ケロイドがたくさん出来た状態が肝硬変、そしていつしか癌が出来てしまいます（図1）。30～40年の長い月日をかけて進行する病気です。長い間、火種には目をつぶって火事に水（肝

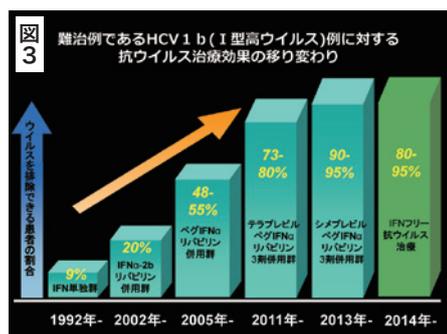


庇護薬）をかけて進行を遅らせる治療を行ってきました。しかし、「元から絶たなければ」C型肝炎は治癒できません。その期待をもって1992年に颯爽と登場したのがインターフェロン（IFN）治療でした。しかし、結果は惨憺たるものでした。ウイルスを駆除出来たのは30%にも満たず、特に日本人のC型肝炎の70%を占め、IFN治療に抵抗性のジェノタイプ1型のHCV感染者では10%にも満たない有様でした。その後IFN治療も徐々に進化を遂げました。IFNと併用することで治療効果を増強する内服薬、リバビリン（RBV）の開始。持続型IFNであるPeg-IFNの導入と、図2に示すように様々な治療法が行われてきました。10年前にPeg-IFN+RBV併用療法が始まり、48週間の治療

を行うことにより、約50%の1型HCV感染者でウイルス駆除が出来るようになりました。一



方、比較的IFNが聞きやすい2型のHCV感染者では、IFN単独、あるいは24週間のPeg-IFN+RBV併用療法で80～90%の人でウイルス駆除が出来ます。しかし、100%の患者でウイルス駆除が出来るわけではありません。IFNは抗ウイルス蛋白を誘導し、免疫を誘導することにより抗ウイルス作用を発揮します。そのため体質的にIFNが効きにくい人がいることがわかっています（患者の遺伝子のIL28B遺伝子多型を調べることでわかります。）。その後、直接ウイルスの増殖を阻害する薬剤（direct acting antiviral agent；DAA）が次々と開発されてきます。最初はIFNベースの治療法にプロテアーゼ阻害薬としてテラプレビルが2011年11月に、第2世代プロテアーゼ阻害薬のシメプレビルが2013年11月にPeg-IFN+RBVと3剤併用で導入され、1型の感染者でも90%の人でウイルス駆



除が出来る様になりました。1日に9錠を8時間毎、食後に服用しなければならず、しか

も副作用も強いテラプレビルに比べ、1日1錠の服用で副作用も軽いシメプレビルは高いウイルス排除率もあり、シメプレビルを用いた3剤併用療法は強力な治療法で積極的に導入され、現在の主要な治療法となっており、大分県において、2014年1月から9月までで200名を越えるC型肝炎患者が治療されています。当院でも15名に治療を行っています。しかし、ベースとなっているPeg-IFN+RBVの副作用は決して弱いとはいえ、高齢者が多くを占めるC型肝炎の治療の導入や継続を困難にしています。また、肝硬変患者などPeg-IFN+RBVを使用できない不耐例、無効例、難治性のIL28B遺伝子を有する症例など3剤併用療法を導入できない症例も多く存在します。そのような中でIFNを使用せず2種類のDAA（ダクラタス

ビルとアスナプレビル）を用いた、インターフェロンフリーDAA併用療法が世界に先駆けて2014年7月に承認され、9月3日に発売されました。24週間の服用で1型ウイルスでも80-90%のウイルス駆除が期待でき、性別や年齢によっても治療効果に影響がなく、肝硬変の有無によっても治療効果に差がないことが示されています。何よりほとんど副作用が認められないため、治療対象者の多くが高齢者であるC型肝炎においては画期的治療法といえます。すべてが良い面ばかりではなく、HCVは非常に変異を起こしやすいウイルスであり、不用意なDAAの使用は耐性ウイルスを生じやすいことがわかっています。耐性をもったウイルスに不用意にDAAによる抗ウイルス治療を行うと多剤耐性ウイルスを生じる危険性が指摘されています。DAAによる治療を開始する前には、保険適応の検査ではありませんが、耐性変異の有無を調べることが推奨されています。費用の問題もあります。今回発売された経口2剤併用療法では24週間のお薬代は265万円になります。来年発売が予想され、95～100%の患者でウイルス駆除が期待できるソフォスブビルは、米国において1錠10万円で販売されています。24週間投与では約1,700万円になります（日本での薬価がどうなるかはわかりませんが）。米国ではC型肝炎が進展して肝硬変・肝がんになれば肝移植を行うことになり、2,000～3,000万円の費用に比べれば安いという考え方のようです。しかし、日本には優れた医療保険制度（破綻の危機にあります）と肝炎医療費助成制度があります。承認されれば1ヶ月の費用負担が1～2万円となります。副作用が非常に少なく使用しやすい薬剤が次々に登場し、助成制度による医療費軽減、この両者がうまくかみ合えば、日本におけるC型肝炎が希少疾患になるのはそれほど遠くない将来と考えます。