

●慢性肝疾患患者に対する、投薬に際しては肝臓専門医との連携を必要とすることがある。

●慢性肝疾患患者の健康食品の使用にも注意を要する。

●常識的な日常を送る限り、B、C型ウイルス肝炎の集団発生はほぼない。

#### おわりに●

ウイルス性肝炎の日常管理とはいっても、慢性肝炎、肝硬変を代表とする慢性肝疾患の日常管理について述べた。運動、こむら返り、飲酒、喫煙、薬物服用、感染予防を中心に概説した。一部、研究的な部分も述べたが、臨床の傍証に少しでもなればと考え述べた。これらのことをしっかり日常管理し、定期的検査を怠ることなく、個々人が自分の体を守ることが肝要であると考ええる。

#### 文 献

- 1) Miyazaki, T. et al. : Amino acid ratios in plasma and tissues in a rat model of liver cirrhosis before and after exercise. *Hepatol Res* 27 : 230-237, 2003
- 2) Miyazaki, T. et al. : The harmful effect of exercise on reducing taurine concentration in the tissues of rats treated with CCl<sub>4</sub> administration. *J Gastroenterol* 39 : 557-562, 2004
- 3) Pasantes, M. H. et al. : Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron-ascorbate induced damage. *Biochem Pharmacol* 34 : 2205-2207, 1985
- 4) Nara, Y. et al. : Effects of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Biochem* 27 : 2689-2692, 1978
- 5) Nieminen, M. L. et al. : Taurine in the osmoregulation of the Brattleboro rat. *Life Sci* 42 : 2137-2143, 1988
- 6) Timbrell, J. A. et al. : The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *Gen Pharmacol* 26 : 453-462, 1995
- 7) Gordon, R. E., Park, E., Laskin, D. et al. : Taurine protects rat bronchioles from acute ozone exposure : a freeze fracture and electron microscopic study. *Exp Lung Res* 24 : 659-674, 1998
- 8) Davison, A. N., Kaczmarek, L. K. : Taurine—a possible neurotransmitter ? *Nature* 234 : 107-108, 1971
- 9) Huxtable, R. J. : The metabolism and function of taurine in the heart. In : *Taurine*, Huxtable, R.J., Barbeau, A. eds., Raven Press New York, p.99, 1976
- 10) Matsuzaki, Y. et al. : Effect of taurine administration for muscle cramp in chronic liver disease —A case of decompensated liver cirrhosis in which muscle cramp disappeared after oral administration of taurine—. *Acta Hepatologica Japonica* 31 : 1464-1469, 1990
- 11) Matsuzaki, Y. et al. : Is taurine effective for treatment of painful muscle cramps in liver cirrhosis ? *Am J Gastroenterol* 88 : 1466-1467, 1993
- 12) Matsuzaki, Y. et al. : Decreased taurine concentration in skeletal muscles after exercise for various times. *Med Sci Sports Exerc* 34 : 793-797, 2002
- 13) Iwata, H. et al. : Regulation of taurine transport in rat skeletal muscle. *J Neurochem* 47 : 158-163, 1986
- 14) Yatabe, Y. et al. : The effects of taurine administration in rat skeletal muscles on exercise. *J Orthop Sci* 8 : 415-419, 2003
- 15) 松崎靖司ほか：肝硬変における経口分岐鎖アミノ酸投与の効果。 *消化器内科* 31 (5) : 555-561, 2000
- 16) Chiba, T. et al. : Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 31 : 552-558, 1996
- 17) Tanaka, K. et al. : Hepatitis B virus cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma. A case control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 51 : 509-514, 1992
- 18) Chiba, T. et al. : The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 91 : 1195-1203, 1996
- 19) Pessione, F. et al. : Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 34 : 121-125, 2001
- 20) 石田 聡ほか：健康食品による薬物性肝障害。 *肝胆膵* 48 : 747-755, 2004

日本病院薬剤師会雑誌 別刷

# 日本病院薬剤師会雑誌

*JOURNAL OF JAPANESE SOCIETY  
OF HOSPITAL PHARMACISTS*

Vol.43. No.11. 2007



社 團 法 人  
日 本 病 院 薬 剤 師 会

## C型慢性肝炎治療の最新の知見

東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科  
松崎 靖司 Yasushi MATSUZAKI

### はじめに

近年、本邦においては肝細胞がん（以下、HCC）患者の発生が増加している。年間発生率は最近は2万例を超している。その発生原因の1つであるC型肝炎ウイルス（以下、HCV）抗体陽性HCC患者の発生が特に70～80%と増加してきている。

現在、日本のB型肝炎ウイルス（以下、HBV）キャリア率は約1.7%、HCVキャリア率は約1.2%である。HCC患者のうちHCV抗体陽性者が70%、HBV陽性者は20%くらいである。HCV陽性者のHCC発生率は、HBV陽性者の約5倍近くなる換算である。

また、HCV抗体陽性者の自然経過はHCV曝露から高率に慢性化し、20～30年後に肝硬変、そしてHCC発がんへと移行することが明らかとなってきている。

以上のような現況から、HBV、HCV、アルコール、あるいはその他の発がん因子のHCC発生への関与の解明は急務となってきていると言っても過言ではない。C型慢性肝炎から不幸にも肝硬変になった患者の場合は、肝がんの早期発見をし、早期治療することが重要課題である。いかに慢性C型肝炎、肝硬変の患者を綿密に経過観察するかが問われている昨今である。

本稿では、肝がん撲滅を目指し、その目的達成のために特にC型慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止するための治療法、インターフェロン（以下、IFN）療法、ウルソデオキシコール酸（以下、UDCA）療法、プロテアーゼ阻害剤について最新の知見を概説する。

### HCV抗体陽性慢性肝炎患者における治療法

#### 1. IFN療法

現在のC型肝炎の治療はIFNが主流である。1991年にC型肝炎に対してIFNが保険適応となり、2002年にリバビリンとの併用療法が保険適応となるまでは、全C型肝炎患者のウイルス排除率は約30%であった。その後、2002～2004年まではリバビリン併用により効果も約45%に上がり、2006年現在は持続型IFN・リバビリン併用療法により、C型肝炎の約70%でウイルス感染

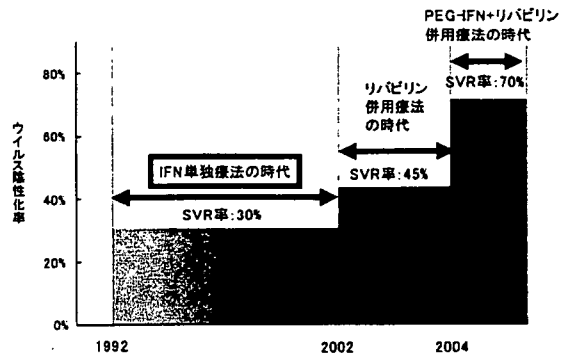


図1 日本におけるウイルス陰性化率の変遷

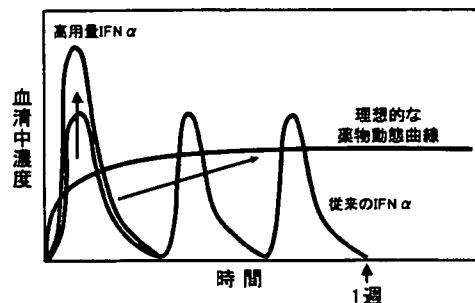


図2 IFN $\alpha$ の薬物動態の最適化

を断つことが可能である（図1）。しかし、すべてのC型肝炎患者が治療の対象となるわけではないのが実状である。対象の選択には年齢が60～65歳以下が望ましく、病期の進行度が軽いもの、線維化が強く起こるような肝炎の活動性が弱いものが宿主側の良好な効果を得る要因となる。また、ウイルス側の要因として、ウイルス量が少ないこと（100KIU/mL、1 Meq/mL、300fmol/L未満）、Genotype (G) のgenotype2a、2b (serotype 2群) は、genotype1b (1群) に比べIFN効果が良い。これらより、Ib高ウイルス群においてはSVR率が低く難治例とされてきた。その治療効果の推移は目を見張る。初期の難治例のSVR率が約2%であったのが、現在では約60%まで効果が上がったことは画期的なことである。

#### (1) 持続性IFNの必要性と薬物動態の最適化

従来のIFNは急速に代謝され、半減期が非常に短いため、基本的には週3回注射されている。これは負担の大きな投与スケジュールであるうえに効果が弱い。単純にIFNの投与量を増やしても薬物動態プロファイルは劇的には変化せず、結局、週3回投与する必要がある（図2）。

そこでIFN $\alpha$ のPEG化の目的は、クリアランスを減らし、代謝を抑制し、*in vivo*における生物学的活性を維持あるいは改善することにより、IFN $\alpha$ の薬物動態を最適化することである。PEG-IFNは、従来のIFN治療の欠点を克服するために特別に設計された製剤である。2種類のPEG-IFNが現在使用されており、表1に示すような違いがある。ペグイントロンの構造を示す。IFN $\alpha$ 2bに平均分子量12KDのPEG、つまり、ポリエチレングリコール1分子が共有結合した修飾タンパク質である。



PEGIFN $\alpha$ 2bは、アミノ酸配列中のアミノ酸の1カ所に1分子のPEGが共有結合したものである。なかでも、His<sup>34</sup>へのPEGの結合割合が50%を超えており、His<sup>34</sup>に結合したPEGIFN $\alpha$ 2bはLysに結合したPEGIFN $\alpha$ 2bと比較して高い抗ウイルス活性が認められたことから、His<sup>34</sup>への結合は、IFN $\alpha$ 2bとIFN $\alpha$ レセプター (IFN-AR2) との結合阻害を減少させる部位として好ましいと推測される。また、Lys<sup>31</sup>に結合したPEGIFN $\alpha$ 2bはほかのPEG結合体と比較してウイルス活性が低いことが認められたことから、Lys<sup>31</sup>への結合はIFN $\alpha$ 2bとIFN $\alpha$ レセプターとの結合を阻害している可能性が示唆されている。

従来のIFNの薬物動態はPEG化IFN (PEG-IFN) のものとはかなり異なる。PEG-IFNの薬物動態は使用されるPEG化の種類、主に結合されるPEG分子の大きさや性質に応じて変化する。PEGIFN $\alpha$ 2aの場合、40KDのPEGを結合させることで小さな分布容積<sup>1)</sup>、低いクリアランス、長い半減期を持つ分子が得られる<sup>2-4)</sup>。薬物動態曲線は、治療濃度への急速な上昇と長時間続く最大濃度を示している。これは1週間を通して一定に保たれ、ピーク対トラフ比が低く、ピークに関係する副作用を排除し、7日間続く真のウイルス抑制を提供する(表2)。PEGIFNは週1回投与で安定した血中濃度を維持するので、忙しく通院が困難なため治療を受けられなかった患者にとって待ち望まれた薬剤と言える。また、血中濃度を維持することにより、従来のIFNでみられていたウイルスの再増殖の抑制が期待できる。

(2)持続性IFNとリバビリン併用療法の国内治験成績

PEGIFN $\alpha$ 2b・レベトール併用療法と、PEGIFN $\alpha$ 2a・コペガス併用療法の2種類が現在使用できる。その成績は表3に示すように大きな差はないのが現状である。そして挙げるとすると、副作用の問題となるかと思われる。PEGIFN $\alpha$ 2aのほうが白血球、血小板の減少が強く起こる危険性があるという点になろう。PEGIFN $\alpha$ 2bの場合は、効果と副作用の出現を考慮し体重あたりの用量を設定し投与することとなっている。PEGIFN $\alpha$ 2aの場合、注射を施行する前に採血し、血算、白血球分画を測定し

表1 PEG-IFNの種類

一般名	PEG-IFN $\alpha$ -2b	PEG-IFN $\alpha$ -2a
製品名(メーカー)	ペグイントロン (シュering・プラウ)	ペガシス (中外製薬)
PEGの分子量	12KD 	40KD 
抗ウイルス作用	IFN $\alpha$ -2bの約28%	IFN $\alpha$ -2aの約7%
最高血中濃度(1回投与)	874pg/mL	10,700pg/mL
用量設定	体重別	固定
その他		毎投与時直前に血液検査が必要

各製品添付文書ほか

表2 PEG-IFN:薬物動態学的パラメーター

パラメーター	IFN $\alpha$	PEG-IFN $\alpha$ -2b	PEG-IFN $\alpha$ -2a
分布容積(L) <sup>1,2)</sup>	31~98	80*	6~14†
クリアランス(mL/h)	11,800~16,170	1,540	80
吸収半減期(h) <sup>2-3)</sup>	2.3	4.6	50
ピーク対トラフ比 <sup>3)</sup>	無限大	1/100	1/1.5~2.0
消失半減期(h)	2~5	>40	77

\*:患者の体重によって調整, †:患者の体重にかかわらず一定

表3 PEG-IFN $\alpha$ -2bとPEG-IFN $\alpha$ -2a併用療法の国内開発試験-SVR率の比較

	ペグイントロン・リバビリン併用療法			ペガシス・コペガス併用療法		
	CHC 500 (n=254)	Others Study (n=63)	臨床薬理試験 (n=116)	初回投与試験 (n=99)	再投与試験 (n=100)	
Ib・High	全体症例	47.6% (121/254)	-	56.9% (66/116)	59.4% (57/96)	50.6% (41/81)
	未治療例	43.1% (59/137)	-	57.8% (37/64)	59.4% (57/96)	-
	再燃例	62.6% (57/91)	-	60.5% (23/38)	-	50.0% (23/46)
	無効例	19.2% (5/26)	-	42.9% (6/14)	-	51.4% (18/35)
Non-Ib・High	全体症例	-	87.3% (55/63)	-	-	68.8% (11/16)
	未治療例	-	87.8% (43/49)	-	-	-
	再投与	-	85.7% (12/14)	-	-	68.8% (11/16)

48週間投与 24週間投与 48週間投与 48週間投与 48週間投与

なければならないという煩雑さが規定されている。この点が診療所の医師には使いづらい点となっていることは否めない。

最近では、G1のslow-responderの再燃率や、投与開始4週後にウイルスが陰性化しなかったG1例での再燃率の低下を目指すために、これらの症例に対して72週間投与が推奨されている<sup>5)</sup>。これにより、48週間投与に比べSVR率が20%ほど上昇する。

(3) ウイルス遺伝子からみた治療効果

HCVの構造中、非構造領域のNS5A領域の変異とIFN感受性との関連が指摘されている。図3は、従来報告されているIFN関連療法感受性に関与する領域である。ま

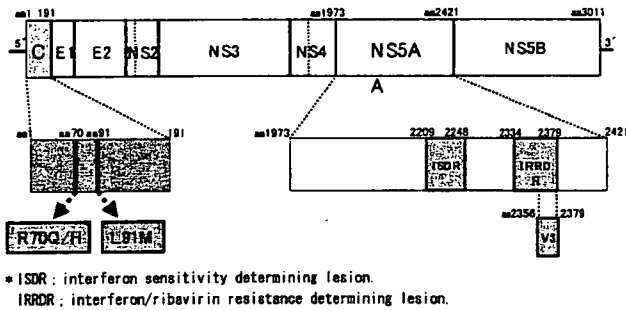


図3 IFN関連療法の治療感受性に影響する領域

HCV Polyprotein

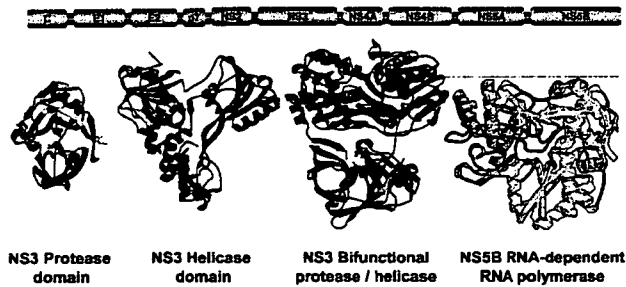


図4 C型肝炎治療の将来：HCV増殖特異的酵素阻害剤

ず、前述のごとくIFN単独療法に関してはNS5AのISDRが報告されている<sup>6,7)</sup>。また、そのさらに3'側のV3 regionやそれを含むIRRDRという領域がRBV併用療法の治療効果予測に関与していることも最近報告されている。また最近、Coreの70・91番のアミノ酸置換がRBV併用療法で重要であることが報告されている<sup>8,9)</sup>。

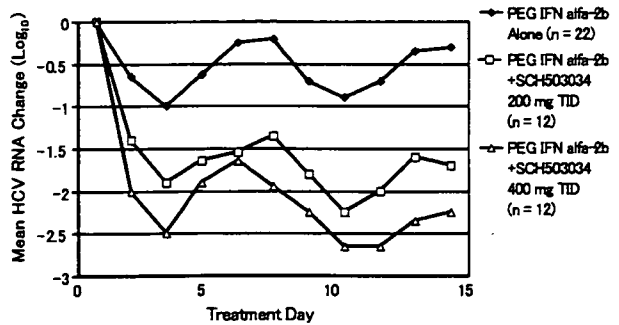
難治性肝炎に対し、これらの情報も加味し、IFN投与法の改善や多剤との併用など検討されているところである。

2. UDCA療法

そこで、現在、日常臨床上使いやすいUDCAの肝障害に対する利用を述べる。UDCAは熊胆(クマノイ)の主成分であり、古くは奈良時代から本邦においては使われていた。その後、江戸時代中期より胆石発作に使われるようになった。1976年、山中らは二重盲検法にて慢性肝炎に有効との報告をした。現在ではC型慢性肝炎における効果が二重盲検試験により認められ、2007年にC型慢性肝炎患者に対して600~900mg/日の保険認可がされた。原因療法としてのIFNとともに、肝保護療法としてC型肝炎の患者の治療の両輪となっていくと思われる。

UDCAの作用機序は大きく分けて、①利胆作用、②肝細胞膜保護作用、③体内胆汁酸プールの変換、④免疫調節作用の4つが考えられている。現在、①~③については大方同意されているが、免疫調節に関しては*in vitro*の成績が主のため、さらに検討を要するところである。

以上のように、IFNやUDCAにより肝炎の進行を抑制し、肝硬変に移行することを少しでも抑制することが重



Zouzen S, et al. Hepatology. 2005;42:233A

図5 Genotype 1 IFN不応例におけるSCH503034とPEGIFN併用療法の抗ウイルス効果

要なポイントである。

(1) プロテアーゼ阻害剤

HCVの増殖に際して、HCVがもつ3個の律速酵素が関与していることが明らかとなってきた。図4に示すごとく、プロテアーゼ、ヘリカーゼ、ポリメラーゼである。このなかでプロテアーゼに対する阻害剤の治療が現在一番先行している。VX-950はNS3.4A protease inhibitorである。SCH 503034は、NS3 serine protease ketoamide inhibitorである。VX950とPEG・IFNの併用でSVRが極めて早いという成績が出ている。図5に示すようにSCH 503034とIFNの併用の場合、Ib、高ウイルス群のnon-responder群において効果があるという第II相試験結果も出ている<sup>10)</sup>。

まとめ

HCV抗体陽性者の自然経過はHCV曝露から高率に慢性化し、20~30年後に肝硬変、そしてHCC発がんへと移行することが明らかとなってきている。つまり、慢性肝炎を如何に治療し肝硬変へ移行させないか、また、肝硬変の場合は肝がんの早期発見をする必要がある。現在では、慢性肝炎の患者さんをIFN、UDCA、プロテアーゼ阻害剤などの集学的治療により、肝がん撲滅を目指し、ウイルス性慢性肝炎から肝硬変に移行しないように努力することが肝要である。

文献

- 1) P. Glue, J.W. Fang, R. Rouzier-Panis *et al.*: Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**, 556-567 (2000).
- 2) PEG-Intron. *PDR*. 56th ed. 2002.
- 3) ROFERON-A. *PDR*. 56th ed. 2002.
- 4) INTRON A. *PDR*. 56th ed. 2002.

- 5) J.M. Sanchez-Tapias, M. Diago *et al.* : Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment, *Gastroenterology*, **131**, 451-460 (2006).
- 6) N. Enomoto, I. Sakuma, Y. Asahina *et al.* : Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region, *J. Clin. Invest.*, **96**, 224-230 (1995).
- 7) N. Enomoto, I. Sakuma, Y. Asahina *et al.* : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 77-81 (1996).
- 8) N. Akuta, F. Suzuki, H. Sezaki *et al.* : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy, *Intervirology*, **48**, 372-380 (2005).
- 9) N. Akuta, F. Suzuki, H. Sezaki *et al.* : Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load, *J. Med. Virol.*, **78**, 83-90 (2006).
- 10) C. Sarrazin, R. Rouzier, F. Wagner *et al.* : SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders, *Gastroenterology*, **132**, 1270-1278 (2007).