

図 1 肝機能異常の診断の流れ (文献 1 より抜粋, 一部改変)

る。シカやイノシシなどの生肉の摂取歴や東南アジア, 中央アジア, 中近東, アフリカ, メキシコなどへの渡航歴がある場合には, E 型肝炎も鑑別に考え, 抗 IgM-HEV 抗体, HEV RNA を調べる。また発熱, 全身リンパ節の系統的な腫脹, 末梢血中の異型リンパ球増加をみとめた場合には, 伝染性単核球症を疑い, 抗 IgM-EBV VCA 抗体, 抗 IgG-EBV VCA 抗体, EBNA 抗体, 抗 CMV IgM 抗体, 抗 CMV IgG 抗体を調べる。一方急性の経過で胆汁うっ滞型の場合には, 薬物性肝障害や原発性胆汁性肝硬変, 胆道系病変を考える。検査としては抗ミトコンドリア抗体 (M2 抗体) の有無や腹部エコー, CT, MRCP 等による胆道系病変の精査を行う。一方慢性経過の場合, 肝細胞型, 混合型の場合には, ウイルス型肝炎 (B 型, C 型), 自己免疫性疾患, NAFLD, アルコール性肝障害などの疾患を考える。採血にて, HBs 抗原, HCV 抗体, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体を調べ, 腹部エコー, CT にて脂肪肝の有無について精査する。また胆汁うっ滞型の場合は原発性胆汁性肝硬変, 胆道系病変を考える。抗ミトコンドリア抗体 (M2 抗体) の有無, 腹部エコー, CT, MRCP による胆道系病変の精査を行う。表 3 に主な肝疾患の診断に必要な各種検査を示す。

IV. 画像検査

画像検査としては超音波検査, CT, MRI が広く用いられている。B モード超音波検査は, 肝腫瘍のスクリーニングに有用であり, とくに慢性肝炎, 肝硬変を有する肝細胞癌の高リスク群においては必須の検査である。超音波検査によって肝表面の凹凸や, 肝辺縁の性状 (鋭か鈍か), 肝の両葉のバランス (肝右葉の萎縮, 左葉の腫大など), 肝腎コントラストの有無, 実質の塑造さ, 脾腫, 側副血行路などの門脈圧亢進所見, 腹水の有無といった肝臓の状態についても情報を得ることができる。またスクリーニングの際, 肝内胆管拡張や胆嚢の壁肥厚, 胆石などについても容易に知ることが可能である。肝細胞癌スクリーニングにおいては, 2007年1月にソナゾイドが認可され, 血管相・後血管相の所見により, 単に腫瘍の鑑別のみならず, 肝細胞癌の悪性度・分化度まである程度推察できるようになった。

CT も非常に有用な検査である。エコーに比べて腹腔内臓器を網羅的に見ることができ, 腹部腫瘍の有無や胆道系病変の有無についても情報を得ることができる。肝細胞癌の精査に関してはダイナミック CT が用いられる。動脈相 2

表 3 主な肝疾患の診断に必要な検査

疾 患	診断のための検査
A型肝炎	抗IgM-HAV抗体
B型肝炎	
急性	HBs抗原, 抗IgM-HBc抗体 (CLIA法でcut off index 10以上)
慢性	HBs抗原, HBe抗原, HBe抗体, HBV DNA (PCR)
キャリアからの急性増悪	HBs抗原, 抗IgM-HBc抗体 (CLIA法でcut off index 10未満)
C型肝炎	抗HCV抗体, HCV RNA (PCR)
D型肝炎	HBs抗原, 抗HDV抗体, HD抗原, HDV RNA (PCR)
E型肝炎	抗IgM-HEV抗体, HEV RNA (PCR)
伝染性単核球症	抗IgM-EBV VCA抗体, 抗IgG-EBV VCA抗体, EBNA抗体
サイトメガロウイルス肝炎	抗CMV IgM抗体, 抗CMV IgG抗体
自己免疫性肝炎	抗核抗体, 平滑筋抗体, IgG, 肝組織像
原発性胆汁性肝硬変	抗ミトコンドリア抗体 (M2抗体), IgM, 肝組織像
原発性硬化性胆管炎	p-ANCA, 胆管造影像
薬物性肝障害	なし (服薬歴)
アルコール性肝障害	飲酒歴, 肝組織像
非アルコール性脂肪性肝障害	腹部エコー, CT, 肝組織像

(文献1を一部改変)

表 4 新 犬 山 分 類

線維化の程度		壊死・炎症所見の程度	
F0	線維化なし	A0	壊死・炎症所見なし
F1	門脈域の線維性拡大	A1	軽度の壊死・炎症所見
F2	線維性架橋形成	A2	中等度の壊死・炎症所見
F3	小葉のひずみを伴う線維性架橋形成	A3	高度の壊死・炎症所見
F4	肝硬変		

(文献6より抜粋)

相, 門脈相, 平衡相の計4相を撮影することで, 典型的な多血性肝細胞癌 (動脈相で濃染し平衡相でWashoutされる) を見つけることが容易になった。

MRIについてであるが, MRCPは短時間で胆道系病変を評価することができ, 超音波検査やCTに比べると総胆管結石の検出に優れているといわれている。したがって, 胆道閉塞や先天性胆管異常の診断に有用である。2008年1月に肝細胞特異性のガドリニウム系T1強調画像陽性造影剤であるGd-EOB-DTPAが販売された。Gd-EOB-DTPAによるダイナミックMRIは造影剤の取り込みの程度により再生結節と早期肝細胞癌とを判別できるようになり, 肝腫瘍性病変の診断は大きく進歩した。

V. 肝 生 検

肝生検は肝臓の組織の一部を採取し, 肝組織の病理学的な評価を行うものである。自己免疫

性肝炎や非アルコール性脂肪性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変などの疾患は診断のために必須であるが, 多くの場合は肝疾患の重症度と病期の決定, 治療に対する反応性の評価のため行われる。

我が国では慢性肝炎の組織診断基準として, 新犬山分類が用いられている (表4)。同分類では線維化の程度をF0~F4に分類し, F0が「線維化なし」, F1が「門脈域の線維性拡大」, F2が「線維性架橋形成」, F3が「小葉のひずみを伴う線維性架橋形成」, F4が「肝硬変」である。また壊死・炎症の活動性の程度をA0~A3まで分類し, A0が「壊死・炎症所見なし」, A1が「軽度の壊死・炎症所見」, A2が「中等度の壊死・炎症所見」, A3が「高度の壊死・炎症所見」としている。

VI. 肝疾患の診断の進め方

これまで主に肝障害を主訴に来院した患者についての診察の流れについて述べてきたが, こ

ここではウイルス性肝炎 (B 型, C 型), アルコール性肝障害, NAFLD に絞って診断の進め方に簡単に述べることにする。

1. B 型 肝 炎

HBs 抗原陽性を指摘された場合には HBV 活動性の評価を行う必要がある。具体的には HBe 抗原/HBe 抗体と HBV DNA 量を測定する。HBV DNA 量はその後の臨床経過と深く関係しており, ウイルス量が多いほど肝硬変の進展率・肝癌発癌率が高いことが知られている⁷⁾。B 型肝炎ウイルスマーカー (HBs 抗原) 陽性と 6 ヶ月以上トランスアミナーゼが異常の状態が続く場合に B 型慢性肝炎と診断することができる。慢性肝炎の形態学的確定診断については, 腹腔鏡あるいは肝生検によってなされ, 我が国では新犬山分類 (表 4) により評価している。

一方, B 型急性肝炎の場合には全身倦怠感, 食欲不振, 黄疸などの症状が出現することが多い。急性肝炎の場合には HBs 抗原が早期に陰性化することもあるため, 診断には HBs 抗原に加えて抗 IgM-HBc 抗体も測定することが大切である。通常抗 IgM-HBc 抗体は高力価陽性 (CLIA 法で cut off index 10 以上) となるため診断が可能である。また B 型肝炎の初感染なのかそれとも B 型肝炎キャリアの急性増悪であるのかがしばしば問題となる場合があるが, 前述のように初感染の場合には抗 IgM-HBc 抗体が高値 (CLIA 法 cut off index 10 以上) のことが多く, キャリアからの増悪例では低力価 (cut off index 10 未満) となることが多いことから両者を鑑別することが可能である⁸⁾。

また近年悪性腫瘍や自己免疫性疾患, 移植領域に対して多種多様な抗癌剤, 生物学的製剤が使用されるようになった。以前より HBV キャリア (HBs 抗原陽性) に合併した悪性腫瘍にステロイドを用いた化学療法を行うと血清 HBV DNA 量が増加し (1 Log copy/ml 以上のウイルス増加で HBV 再活性化 (Reactivation) と定義), とくに致死的な重症肝炎を発症するケースもあることが報告されてきた²⁾³⁾。最近になり, 従来 B 型肝炎既感染者とされていた HBs 抗原陰性, HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性患者においても, HBV キャリアよりはリスクは低いものの, ステロイド, 免疫抑制剤, 抗癌剤を投与することで, 血液中に HBV DNA が検出され

ようになり, 肝炎を発症する (*de novo* B 型肝炎とよばれる) ことがわかり注目を集めている。我が国では 50 歳以上の 20~25% が HBV 既感染者であるとされており, 免疫抑制・化学療法を行う際には, 厚生労働省研究班のまとめた「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版)」に基づいたスクリーニング検査ならびに治療が重要である⁹⁾。

2. C 型 肝 炎

HCV 感染のスクリーニングには HCV 抗体を測定する。HCV 抗体陽性の場合, 現在感染している可能性と既感染である可能性が考えられるため, HCV RNA を測定し感染の有無を確認する。もし HCV RNA 陽性の場合には現在 HCV に感染している状態であることを意味し, HCV RNA 陰性の場合には既往感染と考えられる。HCV RNA 陽性者についてはウイルス量と血清型 (Serotype) を測定する。HCV RNA 陽性で ALT 値の上昇 (30 IU/L 以上) が半年以上持続すれば C 型慢性肝炎と診断できる。慢性肝炎と診断した場合には, 肝病変の進展度を評価する必要がある。C 型慢性肝炎については肝生検をしなくとも血液検査値 (血小板数, ヒアルロン酸値など) からある程度線維化の予測が可能とされているが, 肝生検での診断が確実である。また肝硬変および肝細胞癌のスクリーニングには腹部エコーが行われる。

一方急性 C 型肝炎は倦怠感, 食欲不振, 黄疸などの症状が出現することもあるが, 無症状のことも多い。C 型肝炎の発症時における HCV 抗体陽性率は 50~70% であり, HCV 抗体のみで判断することはできず, HCV 抗体および HCV RNA の両方を調べる必要がある。HCV 抗体陰性で, HCV RNA 陽性であれば初感染と考えられ, HCV 抗体陽性でも過去の採血で HCV 抗体が陰性であれば同様に感染した可能性が高いと考えられる。B 型肝炎同様に, C 型慢性肝炎の急性増悪と急性肝炎との鑑別を要することもあるが, 慢性 C 型肝炎の方が HCV 抗体価が高力価であることから判別することが可能である。なお, 他のウイルス性肝炎 (A 型, B 型), 自己免疫性肝炎, アルコール性肝障害, 薬物性肝障害の可能性についても検索し否定しておく必要がある。

表 5 JASBRA アルコール性肝障害診断基準 (2011年版)

<p>I. 概 念 「アルコール (AL) 性」とは、長期 (通常は 5 年以上) にわたる過剰の飲酒が肝障害の主な原因と考えられる病態で、以下の条件を満たすものを指す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 過剰の飲酒とは、1 日平均純エタノール 60 g 以上の飲酒 (常習飲酒家) をいう。ただし女性や ALDH2 活性欠損者では、1 日 40 g 程度の飲酒でも AL 性肝障害を起こしうる。 2. 禁酒により、血清 AST、ALT および γ-GTP 値が明らかに改善する。 3. 肝炎ウイルスマーカー、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体がいずれも陰性である。 <p>付記： 1. 肥満者における AL 性肝障害 肥満者では、1 日平均純エタノール 60 g の飲酒に満たなくても AL 性肝障害を起こしうる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 肝炎ウイルスマーカー、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体陽性例についての取り扱い 肝炎ウイルスマーカーまたは抗ミトコンドリア抗体や抗核抗体が陽性であるが、病理組織で他の病因より AL 性の変化が明らかに強い場合、肝炎ウイルスマーカー陽性など他の病因を付記して AL 性肝障害と診断できる。 <p>II. アルコール性肝障害の病型および病理診断</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アルコール性脂肪肝 (Alcoholic fatty liver) 肝組織病変の主体が、肝小葉の 30% 以上 (全肝細胞の約 1/3 以上) にわたる脂肪化 (fatty change) であり、そのほかには顕著な組織学的な変化は認められない。 2. アルコール性肝臓線維症 (Alcoholic hepatic fibrosis) 肝組織病変の主体が、①中心静脈周囲性の線維化 (perivenular fibrosis)、②肝細胞周囲性の線維化 (pericellular fibrosis)、③門脈域から星芒状に延びる線維化 (stellate fibrosis, sprinkler fibrosis) のいずれか、ないしすべてであり、炎症細胞浸潤や肝細胞壊死は軽度にとどまる。 3. アルコール性肝炎 (Alcoholic hepatitis) 肝組織病変の主体が、肝細胞の変性・壊死であり、 1) 小葉中心部を主体とした肝細胞の著明な膨化 (風船化, ballooning)、2) 種々の程度の肝細胞壊死、3) マロリー体 (アルコール硝子体)、および 4) 多核白血球の浸潤を認める。 a. 定型的：1)~4) のすべてを認めるか、3) または 4) のいずれかを欠くもの。 b. 非定型的：3) と 4) の両者を欠くもの。 背景肝が脂肪肝、肝線維症あるいは肝硬変であっても、アルコール性肝炎の病理組織学的特徴を満たせば、アルコール性肝炎と診断する。 4. アルコール性肝硬変 (Alcoholic liver cirrhosis) 肝の組織病変は、定型例では小結節性、薄間質性である。肝硬変の組織・形態学的証拠は得られなくとも、飲酒状況と画像所見や血液生化学検査から臨床的にアルコール性肝硬変と診断できる。 5. アルコール性肝癌 (Alcoholic hepatocellular carcinoma) アルコール性肝障害で、画像診断、または組織診断で肝癌の所見が得られたもので、他の病因を除外できたものを AL 性肝癌と診断する。 	<p>付記： 1. アルコール性脂肪肝の臨床的診断と 30% 未満の脂肪化の取扱い 肝生検が施行されていないが、画像診断で脂肪肝に特有所見が得られた場合には、AL 性脂肪肝として臨床的に取り扱う。 脂肪化が肝小葉の 30% 未満の場合、アルコール性脂肪化 (alcoholic steatosis) と記載し、アルコール性脂肪肝と区別する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. アルコール性肝炎の臨床的診断における重症度 (JAS) の取扱い アルコール性肝炎は、飲酒量の増加を契機に発症し、AST 優位の血清トランスアミナーゼの上昇や黄疸を認める。著明な肝腫大、腹痛、発熱、末梢白血球数の増加、ALP や γ-GTP の上昇を認めることが多い。このような所見を伴う場合、臨床的アルコール性肝炎として取り扱う。一部のアルコール性肝炎では、禁酒しても肝腫大などアルコール性肝炎の症状が持続するものもあり、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併症を伴う場合は予後不良である。別表の AL 性肝炎重症度 (JAS) スコアで 10 点以上の症例は、重症 (AL 性肝炎) であり、積極的な治療介入が必要である。8~9 点の症例は 10 点以上に移行する可能性があり、注意深い経過観察が必要である。3 点以上の項目がある場合もその障害に即した早期からの治療介入が望まれる。 <p style="text-align: center;">Japan Alcoholic Hepatitis Score (JAS)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WBC (μl)</td> <td><10,000</td> <td>10,000\leq</td> <td>20,000\leq</td> </tr> <tr> <td>Cr (mg/dl)</td> <td>\leq1.5</td> <td>1.5<</td> <td>3\leq</td> </tr> <tr> <td>PT (INR)</td> <td>\leq1.8</td> <td>1.8<</td> <td>2\leq</td> </tr> <tr> <td>Total Bil. (mg/dl)</td> <td><5</td> <td>5\leq</td> <td>10\leq</td> </tr> <tr> <td>GI bleeding or DIC</td> <td>-</td> <td>+</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Age (yo)</td> <td><50</td> <td>50\leq</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>JAS：\leq7：mild, 8~9：moderate, 10\leq：severe</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. アルコール性慢性肝炎 (Alcoholic chronic hepatitis) 高田班診断基準 (案) でいわゆる「大酒家慢性肝炎」とされた病型は、飲酒によりウイルス性慢性肝炎と類似の門脈域に小円形細胞浸潤を認める症例であり、今後の集積が望まれる。 4. AL 性肝障害の診断基準を現在満たさないアルコール性肝硬変、アルコール性肝癌の取扱いについて アルコール性肝硬変、アルコール性肝癌では、過去にアルコール性肝障害の診断基準を満たしていた場合は、現在の飲酒量や禁酒による血清 AST、ALT、γ-GTP 活性の改善などアルコール性肝障害の診断基準を満たさなくてもアルコール性肝硬変、アルコール性肝癌と診断できる。 5. 非特異的变化 (Non specific lesion) 飲酒による肝機能異常を認めるが、組織学的にはほぼ正常の像しか認められない症例をさす。 	Score	1	2	3	WBC (μ l)	<10,000	10,000 \leq	20,000 \leq	Cr (mg/dl)	\leq 1.5	1.5<	3 \leq	PT (INR)	\leq 1.8	1.8<	2 \leq	Total Bil. (mg/dl)	<5	5 \leq	10 \leq	GI bleeding or DIC	-	+		Age (yo)	<50	50 \leq	
Score	1	2	3																										
WBC (μ l)	<10,000	10,000 \leq	20,000 \leq																										
Cr (mg/dl)	\leq 1.5	1.5<	3 \leq																										
PT (INR)	\leq 1.8	1.8<	2 \leq																										
Total Bil. (mg/dl)	<5	5 \leq	10 \leq																										
GI bleeding or DIC	-	+																											
Age (yo)	<50	50 \leq																											

(文献 9 より抜粋)

3. アルコール性肝障害

アルコール性肝障害は大量かつ常習的なアルコール摂取に基づく肝障害である。アルコールの過剰摂取に伴い 90%~100% がアルコール性

脂肪肝を呈し、そのうち 20% がアルコール性肝炎に移行するとされている。我が国ではここ 20 年ほどは 1991 年に文部省高田班によって提唱された「アルコール性肝障害の診断基準試案」が

使用されてきたが、昨年「アルコール医学生物学研究会 (Japanese Society for Biomedical Research on Alcohol; JASBRA)」において、高田班による診断基準の見直しが行われ、最近増加傾向にあるメタボリックシンドロームを背景としたNAFLDにも配慮した「JASBRAアルコール性肝障害診断基準 (2011年版)」が作成された (表5)⁹⁾。基本的には5年以上にわたる長期の飲酒歴があり、(1)1日平均純エタノール60g以上 (女性やALDH2活性欠損者では1日40g程度)、(2)禁酒により血清AST、ALT、 γ -GTPの明らかな改善をみとめる、(3)肝炎ウイルスマーカー、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体がいずれも陰性、といった条件を満たすものが該当するが、肥満者においては1日平均純エタノール量が60gに満たなくても肝障害を起こす可能性があること、肝炎ウイルスマーカー、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体が陽性の場合には、病理組織でアルコール性変化が明らかに強い場合には他の病因を付記した上アルコール性肝障害と診断できることが付記された。また病理、病理については、アルコール性脂肪肝、アルコール性肝線維症、アルコール性肝炎、アルコール性肝硬変、アルコール性肝癌の5型に分類されるが、基本的には肝生検が必要である。詳細については本誌別項を参照されたい。

4. NAFLD

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は明らかな飲酒歴がない (アルコール換算20g/日以下) にもかかわらず、肝組織像はアルコール性肝障害に類似した大滴性の肝脂肪沈着を特徴とする肝障害の総称であり、単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis:

NASH) からなる¹⁰⁾。NAFLDのスクリーニングは以下の手順で行う。脂肪肝、軽度肝障害をみとめ、飲酒歴がなく肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの既往歴がある場合には、血液検査にてウイルス性肝炎 (HBs抗原、HCV抗体)、自己免疫性肝炎 (抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体)、代謝性疾患 (セルロプラスミン、 α_1 -アンチトリプシン、トランスフェリン飽和度)などを否定する。腹部エコー、CTにて脂肪沈着を認める場合にはNAFLDが疑われる。NASHと単純性脂肪肝とを鑑別するには肝生検が必要である。

参考文献

- 1) 福井次矢, 黒川清著: 肝疾患患者へのアプローチ, ハリソン内科学第3版 (原著第17版), メディカルサイエンス社, p.1985-1990.
- 2) Lok, A. S. et al.: Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*, 100: 182-188, 1991.
- 3) Yeo, W. et al.: Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*, 43: 209-220, 2006.
- 4) 坪内博仁ほか: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変をふくめたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓*, (50): 38-42, 2009.
- 5) 井廻道夫著: 肝疾患患者の病歴と身体所見のとり方. *肝臓病学*, 井廻道夫, 熊田博光, 坪内博仁, 林紀夫著, 朝倉書店.
- 6) 市田文弘, 小俣政男, 辻孝夫ほか: 慢性肝炎の肝組織診断基準—新犬山分類—. *犬山シンポジウム記録刊行会* (編).
- 7) Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J. et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis virus DNA level. *JAMA*, 295: 65-73, 2006.
- 8) 中尾瑠美子ほか: B型急性肝炎とHBVキャリア急性増悪のCLIA法IgM-HBc抗体価による判別. *肝臓*, (47): 279-282, 2006.
- 9) 堤幹宏: わが国におけるアルコール性肝障害の現状と診断基準の変遷. *日消誌*, (109): 1509-1517, 2012.
- 10) NASH・NAFLDの診療ガイド2010. 日本肝臓学会編.

検査・治療の看護から退院支援まで

最新 消化器看護

会員制 隔月刊誌

日総研グループ/日総研出版 2012年4月15日発行



www.nissoken.com

TEL ■ 0120-054977

FAX ■ 0120-052690

E-mail cs@nissoken.com

C型慢性肝炎の 治療法を理解しよう

—新薬テラプレビルの治療法も押さえる

武蔵野赤十字病院
副院長/消化器科 部長
泉 並木



この記事のPoint

- C型肝炎ウイルスキャリアになると、高率で慢性肝炎を発症し、肝硬変・肝癌と進展するため、ウイルス排除のための治療が必要である。
- テラプレビルは、C型肝炎ウイルスそのものを分子標的にした薬剤の中で、最初に使えるようになったプロテアーゼ阻害薬である。
- テラプレビルは、皮疹、貧血などの副作用を引き起こしたり、高血圧治療剤や抗HIV薬などの代謝に影響を与えたりする。

C型慢性肝炎の基礎知識

C型肝炎の治療の重要性

C型肝炎ウイルス（以下、HCV）は輸血や注射針の回し打ちなどで感染し、キャリアとなります。HCVキャリアの中で約70%が慢性肝炎となり、無症候性キャリアはほとんどいません。

慢性肝炎が持続すると、30～35年の自然経過で肝硬変に進展し、さらに肝癌を発症する場合があります。その経過中に自覚症状はほとんどなく、感染していても自分では気がつかないことが多いのです。進行して肝硬変になると、白目に黄疸が見られ、胸や頸部に毛細血管が拡張したクモ状血管拡張や、手のひらの左右の隆起した部分が血管拡張によって赤くなるなどの症状が見られます。ま

た、肝癌を高率に合併しますが、初期には症状がないため、腹部超音波や造影CTスキャンで早期発見に努めることが重要です。

C型肝炎は我が国における肝癌および肝硬変の原因として重要な位置を占めています。すなわち、我が国では年間約3万4,000人が肝癌で死亡していますが、原発性肝癌の99%は肝細胞癌であり、肝細胞癌の70～75%はC型肝炎が原因です。この病態を把握し、適切に治療することが重要です。

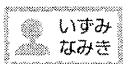
C型肝炎から肝硬変、肝癌への進展

HCVの感染が起こると、約3割の症例ではウイルスが排除されて治癒に至りますが、約7割は持続感染となりキャリアとなります。HCVの感染から平均25～35年の経過で肝硬変や肝癌を発症することが多くなります。HCV感染者のうち4割が肝硬変や肝癌へと進行すると考えられています¹⁾。経過中に重症化することは稀で、徐々に線維化が進行します。慢性肝炎の肝線維化初期段階での肝発癌率は、年間0.5～1%と低いのですが、線維化の進行と共に肝発癌率が高くなり、肝硬変では年間7%程度の肝発癌が見られます。

C型肝炎の治療方針

治療の目的

C型肝炎の治療目標は、肝硬変や肝癌への進行を防止することです。そのためには、原因となっているHCVを消してしまうことが



1978年東京医科歯科大学医学部卒業。同年同大学医学部第二内科入局。1986年より武蔵野赤十字病院内科、1995年消化器科部長に就任。2003年近畿大学医学部客員教授、2005年東京医科歯科大学臨床教授に就任。2008年武蔵野赤十字病院副院長に就任し、現在に至る。日本肝臓学会理事、厚生労働省肝炎戦略会議委員。

基本です。インターフェロンによってウイルスを消すことができた場合には、消せなかった場合に比べて肝癌を発症する率が4分の1以下になります(図1)。どうしてもウイルスが消せなかった場合には、肝硬変や肝癌に進行しないように少量のインターフェロンの注射をします。そうすることで、ウイルスが消せなくても肝癌を発症する率が低くなるからです。

治療法の選択

HCVは1種類ではありません。日本では1型と2型の2種類見られ、セログループという血液検査によってどちらに感染しているのかが分かります。2型の場合にはインターフェロンが効きやすく、ウイルスを消せる率が高くなります。また、ウイルスの量をHCV-RNAで測定します。HCV-RNA量が多い人ではインターフェロンが効きにくく、ウイルスを消しにくいことが分かっています。

そこで、1型でHCV-RNA量が多い難治の場合と、それ以外の比較的治りやすい場合で治療方針が異なってきます。

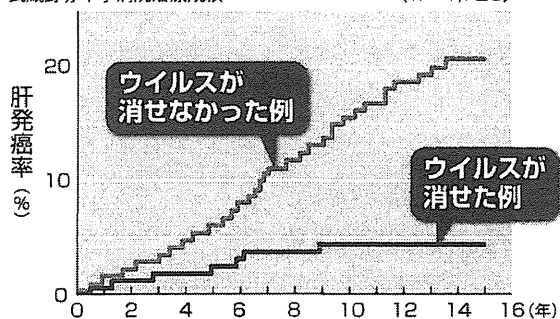
1型で低HCV-RNA量の場合には、ペグインターフェロン単独またはインターフェロン単独で治療を行います。これによって、ウイルスを消せる率は90%になります。2型の場合にはリバビリンを内服しながら、24週間ペグインターフェロンの注射を行います。これによって、8割以上の人でウイルスを消すことが可能になります。

1型で高HCV-RNA量の場合には、最も治療することが困難で、ペグインターフェロンの週1回の注射とリバビリン内服を併用して48~72週間治療を行います。これによって、50%の人がウイルスを消すことができます。

■ 図1 インターフェロン治療による肝発癌率の比較

武蔵野赤十字病院治療成績

(n=1,726)



この最も治療しにくい患者が、日本では7割を占めていますが、テラプレビル(テラビック)とペグインターフェロン+リバビリン3剤併用で治療率が向上します。

テラプレビル(テラビック)を使った治療法

テラプレビル(テラビック)とはどんな薬剤?

最近のHCVに対する研究の進歩によって、HCVそのものを分子標的とした新しい抗ウイルス薬が次々に開発されています。このうち、最も開発が進んでいるのが、HCVの増殖に必須である非構造タンパクNS3セリンプロテアーゼを標的としたプロテアーゼ阻害薬です。テラプレビル(テラビック)は、最初に使えるようになったプロテアーゼ阻害薬の代表です。8時間ごとに食後に内服するのが原則です。

しかし、単独投与では開始後早期にウイルスのプロテアーゼ阻害薬耐性変異を生じさせるため、治療は主にペグインターフェロンとリバビリンとの併用で行われています。

適応となる患者とその使用法

日本で1型・高HCV RNA量症例を対象に開発試験が行われました。テラプレビルとペグインターフェロンα2b・リバビリン3剤併用12週間とペグインターフェロンα2b・リバビ

リン2剤併用12週間の合計24週間治療が行われ、初回治療ではウイルス排除（SVR）率が73.0%でした。これは、対照となったペグインターフェロンα2bとリバビリン併用による48週間の治療の49.2%よりも有意に高かったのです（図2-①）。

さらに再治療についても解析されました。前治療の際にいったんHCVRNAが陰性化した再燃例では、3剤併用によるウイルス排除率が88.1%と高かったのですが（図2-②）、前治療時に一度もHCVRNAが陰性化しなかった無効例では、ウイルス排除率が34.4%でした（図2-③）。この場合は、肝硬変は

適応にならず、慢性肝炎のみが治療対象となります。

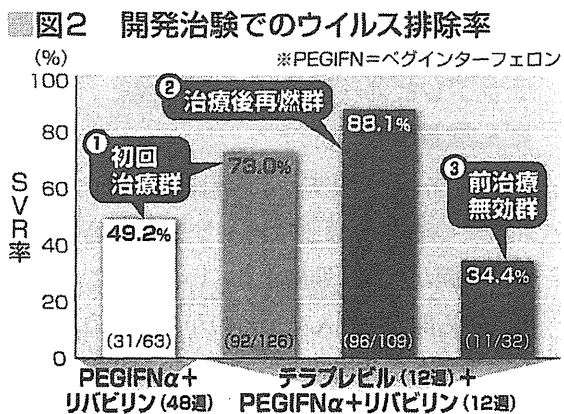
今後、さまざまな新しいプロテアーゼ阻害薬が登場すると考えられます。治癒しなかった場合に、ウイルスが耐性変異になって薬が効かなくなることが懸念されています。そこで、テラプレビルで治療するに当たっては、治療前に身体やウイルスの遺伝子を詳しく調べて、1回で治癒させる症例を選んで治療することが重要です。

使用時の副作用と留意点

テラプレビルは、1回750mg（3カプセル）を食後に8時間おきに内服するのが原則です。そこで、例えば、朝7時の朝食後に内服した場合には、昼食は午後3時にとって3カプセル内服し、夕食は午後11時に食べて食後に3カプセル内服するなど食事の時間を調整することが必要です。空腹時に内服すると薬剤の吸収が十分でなく、効果が低下するためです。食事の時間が変更できない場合には、テラプレビルを服用する前に、軽食を食べてからすることが大切です。

テラプレビルは、薬物代謝酵素のCYP3A4/5の阻害作用を有することから、この酵素で代謝される薬剤の血中濃度が上昇する可能性があります。注意を要します（表1）。

代表的なものは、アムロジピンなどの高血



初回治療は3剤併用とペグインターフェロンα2b+リバビリン2剤による48週間の比較。再治療は前治療でHCVRNAがいったん陰性化した再燃例と一度も陰性化しない無効例に分けた。

Kumada H, Toyota J, Okanoue T et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012 ; 56 : 78-84

表1 テラプレビル治療時に併用すると血中濃度の上昇を起こす可能性のある薬剤

薬剤	併用薬のPKに及ぼす影響	併用薬剤の薬物動態 (90%CI)		
		Cmax	AUC	Cmin
アムロジピン	Cmax↑ / AUC↑	1.27	2.79	NA
アトルバスタチン	↑	10.60	7.88	NA
ジゴキシシン	↑	1.50	1.85	NA
ケトコナゾール	↑	1.75	2.25	NA
ミダゾラム	↑	1.02	3.40	NA
シクロスポリン	↑	1.32	4.64	NA
タクロリムス	↑	2.34	17.6	NA
抗HIV薬		さまざま		

田辺三菱製薬株式会社：C型慢性肝炎に対するテラプレビルの適正使用ガイド，P.41～45.

圧治療剤です。テラプレビル治療時に内服していると、血圧が下がりすぎる可能性があります。また、ジゴキシンの血中濃度が上昇するため、徐脈などが生じる可能性があります。アトルバスタチンも血中濃度が上昇する可能性がある薬剤ですので、変更が必要です。シクロスポリンやタクロリムスなど移植拒絶を抑える免疫抑制剤も併用しないようにする必要があります。多くの抗HIV薬は、テラプレビルによる薬物代謝の影響を受けるため、併用しないことが望まれます。これらのすべてを把握することは困難であるため、使用する際に薬剤師と相談することが大切です。

副作用としては、まず皮疹に注意が必要です。皮膚症状としては、スティーブンスジョンソン症候群（写真）などのように重篤となることがあり、皮膚科専門医と連携して治療に当たることが必要です。軽度の皮疹でも注



P. 1 にカラー写真掲載

テラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療中に見られた重篤な皮膚障害。

■写真 スティーブンスジョンソン症候群

意して、広がらないうちに皮膚科医師に連絡して早めにステロイドホルモン剤の内服を行うなどの治療をすることが大切です。

また、貧血が急速に進むのも特徴です。そこで、治療前のヘモグロビン値によってリバビリンの投与量が異なっています（表2）。また、治療を開始して4週間でヘモグロビン値

■表2 リバビリン投与量の目安 田辺三菱製薬株式会社：C型慢性肝炎に対するテラプレビルの適正使用ガイド，P.41～45.

テラプレビル治療開始前のヘモグロビン濃度が13g/dℓ以上である場合				テラプレビル治療開始前のヘモグロビン濃度が13g/dℓ未満である場合			
患者の体重	投与量			患者の体重	投与量		
	朝食後	夕食後	1日投与量		朝食後	夕食後	1日投与量
60kg以下	200mg	400mg	600mg	60kg以下	200mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	400mg	400mg	800mg	60kgを超え80kg以下	200mg	400mg	600mg
80kgを超える	400mg	600mg	1,000mg	80kgを超える	400mg	400mg	800mg

■表3 リバビリンの減量基準 田辺三菱製薬株式会社：C型慢性肝炎に対するテラプレビルの適正使用ガイド，P.41～45.

ヘモグロビン濃度	リバビリン	PEG-IFN α -2b	テラプレビル
12g/dℓ未満に減少	200mg減量（1,000mg/日の場合は，400mg減量）	容量変更なし	
10g/dℓ未満に減少	200mg減量（最低容量は，200mg/日）		
8.5g/dℓ未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止

注意 これに加えて、ヘモグロビン濃度が1週間以内に1g/dℓ以上減少し、その値が13g/dℓ未満の場合は、リバビリンをさらに200mg減量する。

今さら聞けない... もっと知りたい! ポイントQ&A

Q1 そもそもインターフェロンとはどういうものですか?

A インターフェロンは、風邪などウイルス感染が起こった時に身体の中から出てくる物質です。風邪を引いた時に熱が出たりのが痛くなったりするのは、インターフェロンが身体から出ているためです。HCVを殺してしまうのに身体から出ているだけの量では十分でないので、注射をして補っているのです。これにポリエチレングリコールという無害な物質を結合させることによって、作用時間が延長し、週1回の注射で済むようにしたものがペグインターフェロンです。

Q2 インターフェロンで治療効果が出たり出なかったりするのはなぜですか?

A まずHCVがインターフェロンに効きやすいかどうか重要です。HCVは大きく分けて1型と2型がありますが、2型ではインターフェロンの効果が出やすいのです。また、1型の場合には、ウイルスの変異が治療効果に関係することが分かっています。また、最近、体質の遺伝子多型が治療効果に関係が深いことも分かりました。IL28Bという遺伝子がTT型の人にはインターフェロンが効きやすく、TGやGG型の人では効きにくいことも分かりました。テラプレビルで治療する場合も、このIL28Bが治りやすい遺伝子型の人で効果が出やすく、TGやGG型の人では治癒しないばかりか、耐性ウイルスまで出現する心配があります。

Q3 今後、新たに開発されている治療法は?

A 1日1回内服すれば効果が発揮されて、副作用が少ないプロテアーゼ阻害薬が開発されており、ペグインターフェロンとリバビリンの併用で、さらに治癒する率が高くなると期待されています。また、HCVが増殖するのに必要なNS5A部分を抑える内服薬が開発され、これとプロテアーゼの2種類の内服薬でC型肝炎が治癒する人が出てきています。今後はインターフェロンの注射をしなくて、内服薬だけで治癒する薬が登場すると期待されています。

が平均4 g/dl下がるため、治療開始早期にはこまめに採血して貧血の進行具合をチェックする必要があります。ヘモグロビンの値によってリバビリンの減量基準が決められているので(表3, P.23), これに沿って適切に薬剤量を定めることが大切です。テラプレビルを減量すると、抗ウイルス効果が弱くなり、耐性ウイルスが出現するリスクがあるため、リバビリンを減量するのが原則です。

ペグインターフェロンα2bとリバビリンは、体重ごとの投与量が決められているため、それに合わせた投与量を定めることが必要です。その他、血小板低下や尿酸値上昇など従来のペグインターフェロンとリバビリン併用療法で経験しなかった副作用があるため、慎重な経過観察が必要です。

執筆後記

C型肝炎に対する新たな治療の展開が注目されています。C型慢性肝炎に対して、ペグインターフェロンとリバビリン併用治療を受けても治癒しなかった患者さんがたくさんいますが、テラプレビルと一緒に24週間という短期間の治療を受けることによって、治癒率が高くなります。きちんと治すためには副作用の管理が大切です。看護師さんが、この薬剤の注意点を理解して説明し管理することが、患者さんが治癒するために大変重要です。

引用・参考文献

- 1) 田中純子, 片山恵子: B型肝炎, C型肝炎の疫学, Medical Practice, Vol.28, P.1347~53, 2011.
- 2) Kumada H, Toyota J, Okanoue T et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012; 56: 78-84
- 3) 田辺三菱製薬株式会社: C型慢性肝炎に対するテラプレビルの適正使用ガイド, P.41~45.

日本医師会雑誌 第141巻 特別号(2)
平成24年10月15日発行

生涯教育シリーズ—83

消化器疾患診療のすべて

別刷

日本医師会

肝細胞がんの局所療法

Radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma

泉 並木 Namiki Izumi

肝細胞がん (hepatocellular carcinoma ; HCC) は80%以上の例がB型やC型ウイルス肝炎を基盤として発生するため、肝硬変を合併している場合が多く、また治療後の再発率が高いという点がほかのがん種と大きく異なる点である。そこで、身体に負担が少なく確実な局所根治が得られる治療法として、ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation ; RFA) が施行されることが多くなった。さらに腫瘍数が4個以上の場合や、3cmを超える腫瘍が3か所以上にみられる場合には、肝動脈化学塞栓術 (transcatheter arterial chemoembolization ; TACE) が行われる。わが国ではHCCに対する内科的治療が進歩しているため、適応となる例を把握しておくことが重要である。

RFA

● 適応

『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版』によると、肝障害度がAまたはBで、腫瘍個数が1~3個かつ腫瘍径3cm以下の場合にはRFAやマイクロ波凝固術など経皮的局所療法の適応となる。肝障害度とは、肝硬変のChild-Pughとほぼ同じであるが、肝性脳症の代わりにICG 15分値が入っている点が異なる。多くの場合は局所麻酔下で超音波ガイドに穿刺が行われるため、腫瘍全体が超音波で十分描出されることが必要である。一般的な適応を表1に示した。

● 実際の手技

腹部超音波で腫瘍を描出し、穿刺アダプター

を装着して皮膚から胸腹壁を局所麻酔する。RFAの電極針を腫瘍に穿刺し、確実に焼灼でき周囲臓器や脈管損傷のリスクがないことが確認されたら通電する。穿刺経路をトラックアブレーションして止血を行う。周囲臓器の損傷リスクがある場合には、人工腹水を注入して治療を行う。通常麻酔も含めて1~2時間で終了する。入院期間は1週間程度である。

● 効果判定

RFA翌日から1週間以内に造影CTを行い、全周にわたって治療前の腫瘍よりも5mm以上が焼灼されていれば根治と判断する。CTが施行できない場合には、造影MRIまたは造影超音波で腫瘍の残存がないことを判断する。

● 合併症と長期予後

穿刺経路からの出血が最も多いが、1%以下の頻度である。その他腸管損傷、肝梗塞、門脈血栓、胆管損傷、肝膿瘍などがあるが、まれに心臓損傷など重篤なものがある。RFAで治療された症例の5年生存率は、どの施設でも60%前後であり良好である。再発を防止し肝予備能を保つため、B型肝炎では核酸アナログ内服、C型肝炎ではインターフェロン治療が行われ、その他分岐鎖アミノ酸補充が行われる。

● 新たな進歩

RFAは従来、モノポーラ電極で行われていたが、最近バイポーラ電極のものが開発されている。対極板が不要で、想定外の通電部位が

ないことが利点であるが、さらに3本まで穿刺して同時に通電することが可能になるため、3cm以上の結節に対しても治療が可能になる。また、CTやMRIの画像と超音波画像を同期させて同じ画面で描出できるフュージョンイメージを用いると、Bモード超音波のみで観察しにくい結節に対してナビゲーションによる穿刺が施行しやすくなった。

TACE

● 適応

『科学的根拠に基づく肝癌診療マニュアルガイドライン2009年版』によると、3cm以下でも4個以上の腫瘍がみられる場合と3cm以上の腫瘍がみられ、肝障害度がAまたはBの良好な場合にはTACEの適応である。腫瘍が門脈に浸潤している場合には術後の肝機能が低下することが多く、適応とならない。肝以外の臓器に遠隔転移がみられる場合も適応にならない。腹水は少量であれば問題ないが、大量の場合には適応外である。

● 実際の手技

大腿動脈を穿刺してカテーテルを大動脈から肝動脈内に進める。できるだけHCCの栄養血管に選択的に挿入し、周囲肝の損傷を低くすることが重要である。リピオドール®と抗がん剤の混合したものをカテーテルから注入し、腫瘍内への蓄積を確認した後に、ゼラチンスポンジ細片を入れて動脈塞栓を行う。

表1 ● 経皮的RFAの適応

腫瘍側条件	
腫瘍径	3cm かつ 腫瘍個数 3個以内
腫瘍が太い血管や胆管に接していない	
心臓や腸などの損傷リスクがない局在	
背景肝の条件	
腹水なし(利尿薬治療後を含む)	
総ビリルビン	2.0mg/dL以下
血小板数	50,000/mm ³ 以上
プロトロンビン時間	50%以上

IV

ジェルパートという製品化されたものが使用できる。欧米を中心に drug eluting beads (DEB) をカテーテルから注入し、一定の太さの動脈を塞栓する方法も行われている。

● 効果判定

TACE 施行3~7日後に単純CTを撮影してリピオドール®沈着部位を確認する。さらに1か月程度後に造影CTスキャンで残存病変の有無を評価する。

● 合併症と長期予後

カテーテルによる血管損傷や動脈塞栓後の肝機能悪化、胆管手術後の症例における肝膿瘍などの合併症があるが比較的まれである。術後の間質性肺炎や敗血症など重篤なものもある。TACE 施行後には、新たなHCCの再発が高頻度にみられる。再発は腫瘍径が大きく腫瘍個数が多いほど頻度が高くなる。TACE 治療後の5年生存率は30%前後である。

「日本医事新報」別刷（第4614号） 2012年9月29日発行

**[特集] C型肝炎のこれからの診かた
C型肝炎の最新治療の動向**

武蔵野赤十字病院・消化器科
院長・部長 泉 並木

C型肝炎の最新治療の動向

武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

泉 並木

summary

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus ; HCV) に直接作用する抗ウイルス薬 (direct antiviral agents ; DAA) の開発が進み、治療法が大きく変革している。第一世代プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルの効果は宿主 *IL28B* 遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) の影響を大きく受け、またHCVの耐性変異に留意すべきと考えられる。加えて、1日1回の内服で効果が発揮される第二世代プロテアーゼ阻害薬の臨床応用の可能性が視野に入っている。さらに、インターフェロン (interferon ; IFN) を用いずにDAA内服の組み合わせのみでHCVを排除できる可能性が高くなり、NS5A阻害薬やポリメラーゼ阻害薬に期待が高まっている。今後は、薬物代謝と相互作用、薬剤耐性ウイルスを考慮して、どの治療薬を選択するかという専門的判断が重要になる。

key words

テラプレビル、プロテアーゼ阻害薬、ポリメラーゼ阻害薬、NS5A阻害薬、直接抗ウイルス薬 (DAA)

我が国におけるゲノタイプ1型に対する治療の進歩

我が国ではゲノタイプ1b型のIFNが効きにくい患者が70%を占め、難治例が多いことが問題であった。IFN単独では10%以下しかウイルス排除 (sustained virologic response ; SVR) が得られなかったのに対し、リバビリンの併用やペグインターフェロン (pegylated interferon ; PEG-IFN) の導入によってSVR率が向上し、PEG-IFN + リバビリン併用によって半数近くの例でSVRが得られるようになった。

さらに、2011年11月から第一世代プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル + PEG-IFN + リバビリンの併用が可能になり、開発

試験の成績では3剤併用を行うことによってSVR率が73%に向上している (図1)。

テラプレビルを用いた3剤併用療法

テラプレビルは第一世代のプロテアーゼ阻害薬で、12週間8時間ごとに食後に3錠ずつ1日2250mgを内服してPEG-IFN + リバビリンを加えた3剤併用治療後、PEG-IFN + リバビリン2剤で12週間治療するという開発試験が行われ、初回治療で73%のSVR率が得られた。

テラプレビルを含む3剤併用療法の治療効果には、宿主SNPの *IL28B* が強く関係し、major alleleの場合には83.8%にSVRが得られるが、minor alleleでは30%に満たない。

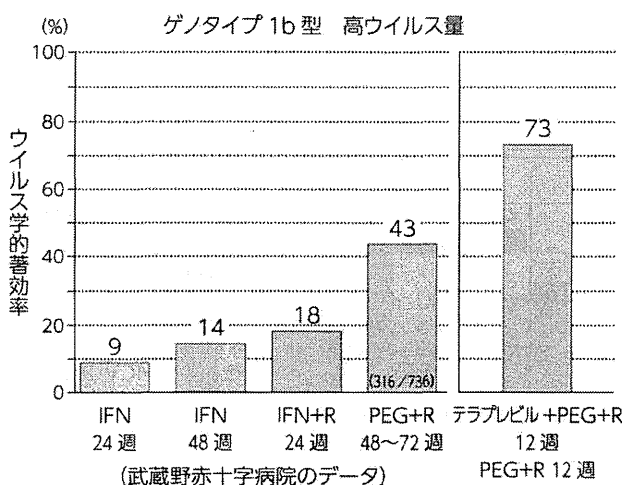


図1 ゲノタイプ1b型に対するSVR率の向上

IFN単独ではSVR率9%であったのが、リバビリン併用、PEG-IFN併用によってSVR率が向上し、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン3剤併用によって73%になった。

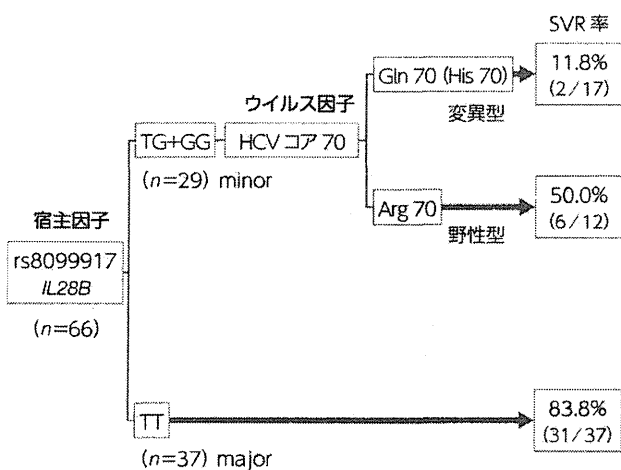


図2 テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン3剤併用療法に関わる宿主IL28BとHCVコア70番変異によるSVR率の違い

(文献¹⁾より改変)

さらに、HCVの遺伝子変異が効果に関係し、コア70番が野生型であればIL28Bがminor alleleであっても50%にSVRが得られるが、変異型の場合には11.8%である(図2)¹⁾。そこで、これらを測定して治療対象を決めることが重要である。

さらに、PEG-IFN+リバビリン治療を受けたことのある症例において、過去にHCV RNAの陰性化が得られた再燃例ではSVR率が88.1%であったが、一度もHCV RNAが

陰性化しなかった無効例ではSVR率が34.4%と低い²⁾。

また、テラプレビルには強い貧血や重度の皮膚障害のほか、腎機能障害や尿酸値上昇などの有害事象が高頻度に見られるため、安全に投薬を行うための体制づくりが強く求められている。

テラプレビルはHCV増殖に必要な酵素を阻害する薬剤であるため、PEG-IFN+リバビリン併用時には問題とならなかったHCV

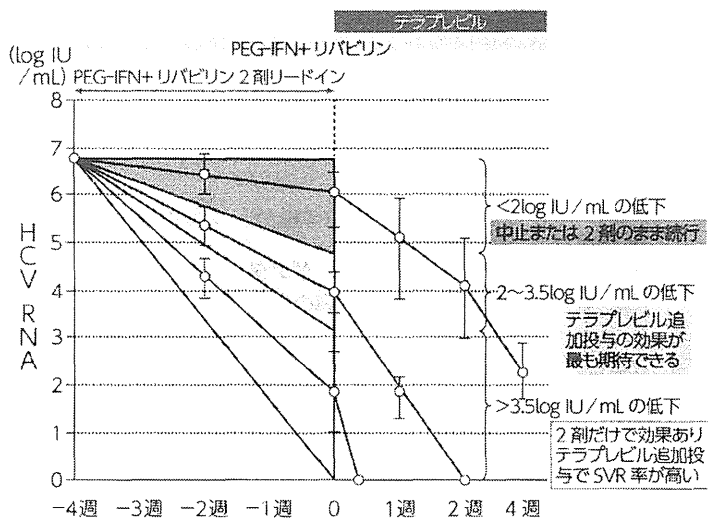


図3 2剤リードインによるテラプレビル3剤併用療法の治療効果予測

PEG-IFN + リバビリン2剤による4週間のリードイン治療を行い、HCV RNAが2 log IU/mL以上低下した例ではHCV RNAが陰性化したのに対し、2 log IU/mL未満しか低下しない例では4週間後でも陰性化しなかった。

薬剤耐性変異が大きな問題となる。実際に、我が国でも前治療無効であった場合には、15例中9例(60%)に耐性変異の出現が見られた³⁾。これらの耐性変異が生じた場合には、次の治療の効果が低下する可能性がある。

そこで、IL28BやHCVコア変異の測定は保険適用されていないため、効果が出やすく耐性変異が生じにくい症例を実臨床で選択するための工夫が重要である。筆者らはPEG-IFN + リバビリンの2剤による4週間リードイン治療を行い、4週目のHCV RNAが2 log IU/mL以上低下した場合にはHCV RNAが陰性化する率が高いため、テラプレビルを追加投与するという戦略を行っている。実際に2 log IU/mL以上低下した例では、テラプレビル追加投与後1週間でHCV RNAの92%が陰性化しており、SVRが期待できると考えられる。さらに3.5 log IU/mL以上低下する例ではテラプレビル追加投与の効果が高いだけでなく、PEG-IFN + リバビリン2剤のみでもSVR率が高い。しかし、4週間で2 log IU/mL未満しか低下しない例では、その後のテラプレビル追加投与でも4週間で

HCV RNAが陰性化しない例が多く、最終的にSVR率が低いと予想される(図3)。

次々に内服の抗ウイルス薬(DAA)が登場することを考慮すると、耐性化を防ぎ効果を改善するための対策が必要と考えられる。

第二世代プロテアーゼ阻害薬の試験成績

我が国において第二世代プロテアーゼ阻害薬の開発治験が、simeprevir (TMC435), vaniprevir (MK7009), BI-201335の3剤とPEG-IFN + リバビリン併用によって行われている。いずれも1日1回ないし2回の内服で効果が発揮され、食事への影響はない。

海外の成績では、いずれの薬剤も初回と再治療で第一世代のテラプレビルを含む3剤併用よりもSVR率が高かった。特に再治療の場合には、前治療で陰性化が得られた再燃例ではテラプレビルで効果が高かったため差は見られなかったが、前治療で部分反応例(HCV RNAが2 log IU/mL以上の低下)と無効例(HCV RNAが2 log IU/mL未満の低下)では、いずれも第二世代プロテアーゼ阻

Study name: REALIZE (テラプレビル), SILEN-C2 (BI-201335), ASPIRE (simeprevir), P2b (vaniprevir)

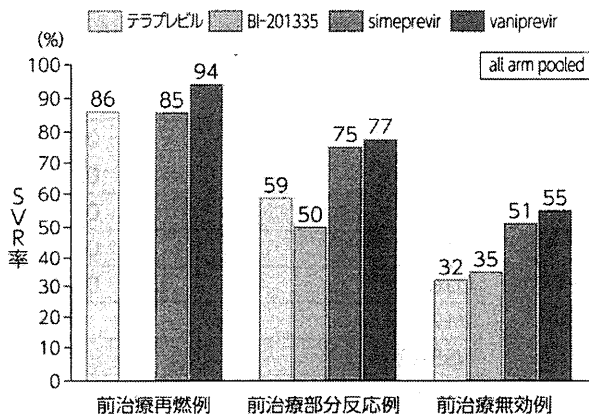


図4 再治療における第二世代プロテアーゼ阻害薬とPEG-IFN + リバビリン併用治療のSVR率

前治療再燃例ではテラプレビルと第二世代には差がないが、部分反応例と無効例では第二世代のほうが20%程度SVR率が高い。

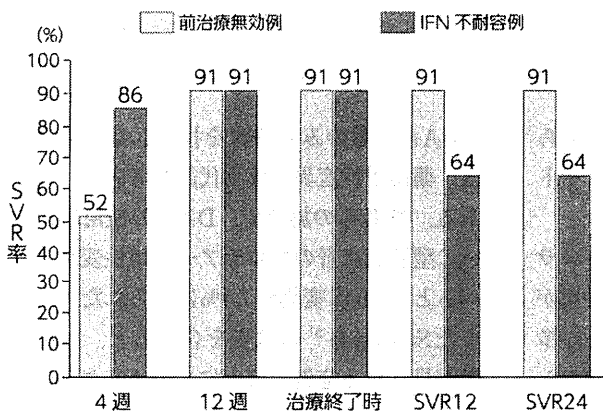


図5 前治療無効例またはIFN不耐容例のゲノタイプ1b型C型慢性肝炎に対するdaclatasvirとasunaprevirの経口DAA2剤によるSVR率

前治療無効例では21例中19例(91%)、IFN不耐容例では22例中14例(64%)でSVRが得られた。

害薬のほうが20%程度SVR率が高かった(図4)。

また、simeprevirやvaniprevirでは貧血の増悪がPEG-IFN + リバビリン2剤併用と同じ程度であり、副作用が軽いという有用性が期待される。

DAA併用療法の試験成績

IFNを用いない、DAA内服のみの治療成績が報告されている。

我が国でNS5A阻害薬であるdaclatasvirとプロテアーゼ阻害薬であるasunaprevirの2剤によるSVR率が解析された結果、前治療無効例では21例中19例(91%)でSVRが得られ、IFN不耐容では初回治療の22例中14例(64%)でSVRが得られている(図5)⁴⁾。daclatasvirは1日1回、asunaprevirも1日2回内服で効果があり利便性が高い。daclatasvir + PEG-IFN + リバビリン併用療法ではdaclatasvirによる副作用は見られないが、DAA2剤併用の場合にはALTやビリルビン

上昇などの有害事象が見られるほか、SVRにならなかった場合に耐性変異が見られている。SVRが得られなかった例では治療前からNS5A耐性変異が見られた例がある。

C型肝炎ではDAAによる治療歴がない例で解析すると、治療前からL31MやY93HのNS5A耐性変異が見られた例が11.2%存在し、V36A、T54S、Q80R、D168Eなどプロテアーゼ阻害薬耐性を有する例も見られた⁵⁾。したがって、DAAのみで治療を行う場合に、HCVの耐性変異を測定して治療薬を決めることが重要な課題になると考えられる。

NS5A阻害薬はゲノタイプ1b型の日本人にとって有望な薬剤であるが、プロテアーゼ阻害薬とdrug-drug interaction(薬物相互作用)があり、他薬剤との組み合わせを考慮する際に薬物代謝が課題となる⁶⁾。

また、プロテアーゼ阻害薬の投与量を減らすために、HIV感染で使用されているリトナビルを併用する試みも行われている。

経口薬の組み合わせで非核酸型のポリメラーゼ阻害薬VX-222+テラプレビルの併用が検討されたが、治療中のブレイクスルーが多かった⁷⁾。核酸型のポリメラーゼ阻害薬GS-7977は、1日1回の内服でゲノタイプにかかわらず効果が高く、副作用が少ないことから期待されている。ゲノタイプ2型と3型については、GS-7977+リバビリン2剤併用によって12週間の治療で100%のSVR率が得られている⁸⁾。しかし、ゲノタイプ1型ではGS-7977+リバビリンのみではSVR率が低かった⁶⁾。

また、BI-201335+ポリメラーゼ阻害薬BI-207127+リバビリンを併用する治療ではゲノタイプ1b型のSVR率は69%であり、再燃が10%であった。リバビリンがないと抗ウイルス効果が弱く、リバビリンが再燃を抑えるのに有用と考えられる⁶⁾。

表1 DAAの投与歴がない症例における耐性変異の頻度

	当施設 (%)	Suzukiら (%)
プロテアーゼ耐性		
T54S	7.4	3.3
V36A	0	0.3
Q80		0.7
R155	0	0
A156	0	0
D168		0.7
V170	48	
NS5A耐性		
L31M		11.2
Y93H		8.2

(文献⁵⁾より改変)

DAA内服のみでIFNを投与しない場合には、薬剤耐性変異や薬物代謝を考慮すべきである。筆者らの施設で、DAAの使用歴がないC型肝炎患者のプロテアーゼ耐性変異を調べると、T54S変異が7.4%に見られた(表1)。またSuzukiら⁵⁾の報告を含めると、耐性変異が見られる症例がほかにも認められる。

今後は薬剤耐性変異や薬物相互作用による代謝を考慮して、専門的に治療を判断していく必要があると考えられる。

●文献

- 1) Akuta N, et al: Hepatology 52: 421, 2010.
- 2) Hayashi N, et al: J Viral Hepat 19: e134, 2012.
- 3) Akuta N, et al: J Med Virol 84: 1097, 2012.
- 4) Suzuki F, et al: EASL 2012 #14.
- 5) Suzuki F, et al: J Clin Virol 54: 352, 2012.
- 6) Cooper C: Clin Infect Dis 55: 418, 2012.
- 7) Di Bisceglie AM, et al: J Hepatol 54: S540, 2011.
- 8) Gane EJ, et al: Hepatology 54: 377A, 2011.