

東京 肝臓のひろば

平成 25 年(2013 年)12 月号 第 197 号

特定非営利活動法人 東京肝臓友の会

〒161-0033 東京都新宿区下落合 3-14-26-1001
電話 (03) 5982-2150 振替 00120-6-40564
FAX (03) 5982-2151 口座名 東京肝臓友の会
<http://www.tokankai.com>

牧野記念館 ～東京・練馬区～ きりえ・佐藤廣士さん

(財)宮川庚子記念研究財団 第 18 回肝臓病医療講演会

「肝臓をめぐる最近の話題」

— 終焉をむかえる C 型肝炎治療と
HBs 抗原消失を目指す B 型肝炎治療 —

【日時】 2013 年 9 月 7 日 (土) 13 時 30 分～16 時 00 分

【場所】 日本薬学会 長井記念ホール



演者

虎の門病院分院 分院長
熊田 博光 先生

去る 9 月 7 日(土)、日本薬学会 長井記念ホールで行われた(財)宮川庚子記念研究財団 第 18 回肝臓病医療講演会の講演録を掲載いたします。約 300 名の患者・家族の参加がありました。なお、掲載にあたり熊田先生にご監修をいただきました。紙面にて厚く御礼申し上げます。

司会 熊田先生の略歴を簡単に
ご紹介いたします。熊田先生は、
1972 年 年に岐阜大学医学部
を卒業され、同年 4 月に虎の門病
院病理学科、1977 年に消化器
科、1989 年、消化器科部長、
2004 年 1 月、虎の門病院副院
長、2007 年、虎の門病院分院長
に就任され、現在に至っておられ
ます。日本肝臓学会理事をはじめと
して、日本消化器病学会評議員、日
本内科学会評議員、ウイルス肝炎研
究財団評議員、宮川庚子記念研究財
団理事など数々の関連団体の要職
に就かれており、また厚生労働省の
肝炎の調査研究班の班長として活
躍されておられます。東京都の肝
炎対策の委員でもあり、著書、論文
も多数発表されておられます。肝
臓の専門医が一番多い病院のトッ
プに立たれており、文字どおり肝臓
病治療の第一線で活躍されておら
れます。それでは、熊田先生、よろ
しくお願いいたします。(拍手)

熊田 ご紹介をありがとうございます。
虎の門病院の熊田と申しま
す。日本の肝炎研究は、先ほど顕彰
されました織田敏次先生から始ま
って、宮川庚子記念研究財団の前理
事長であった鈴木宏先生が引き継
がれ、治療がどんどん進歩してきた
現状だと思っています。

今日の題は「終焉をむかえる C 型
肝炎治療」です。こういう題を書く
と、学会の先生方から「肝臓治療を
する先生の希望者が減ってしまう
から、あまり使わない」とよく言われ
ます。C 型肝炎は 1989 年に世
界で初めて見つかったウイルスで
すが、この 20 年で治療が本当に進歩
して、そろそろ完成しそうであると
思ってたこんな題をつけさせていた
だきました。それにひきかえ型肝炎

炎のほうは1965年からスタートしているのですが、なかなか完全に治すことができないということ、こういうタイトルになります。

終焉をむかえる C型肝炎治療

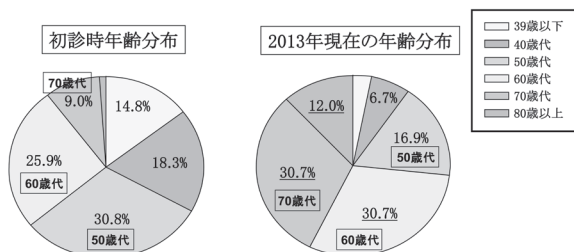
1. 患者の高齢化

私も歳をとりまして、そろそろ虎の門病院のデータをまとめようということ、今年から5年間かけて当院の全データを詳しく見始めました。どういう初診患者がいちや二や三と、全体で2万2、179人のうちC型肝炎の方が最も多く9、322人と肝臓病全体の42%を占めております。次に多いのがB型でもC型でもない人で、アルコールによる肝炎、原発性胆汁性肝硬変というウイルスではないいろいろな肝臓病の方が最近とみに増え、7、381人と第2位です。それからB型肝炎が5、476人という分布になっております。

C型肝炎のさらに細かい分析を

しました。初診時の9、322人の年齢分布を見ますと、今から30〜40年前で一番多いのが50歳代で30.8%。60歳代が25.9%、40歳代が18.3%。39歳以下が14.8%いたのですが、ほとんど治っていききました。今現在、治らずに通院している人は60歳代と70歳代がそれぞれ30.7%で60歳以上がすごく多い(図1)。逆に39歳以下はほとんどなく、40歳代も6.7%と非常に少なくなりました。1つには新たな輸血後肝炎がほとんどなくなったこと、治った人が増えて、残

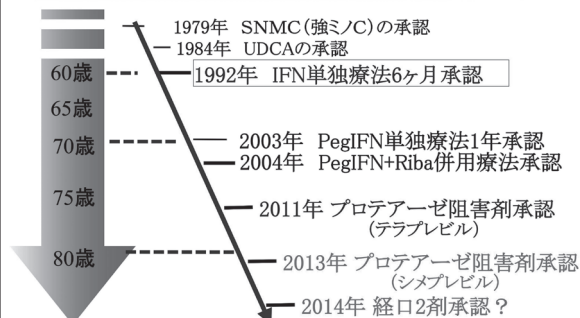
虎の門病院におけるC型肝炎患者の年齢分布



初診時75%が60才以下であったが現在通院中の非治癒患者の75%は60才以上であった。

図1

C型慢性肝炎の治療変遷



治療目的の治療の開発されてからすでに20年が経過した。

図2

っている人が中高齢者になったわけ、逆を言うと、治療を急がなければならぬということ。患者さんの前に出すスライドではないかもしれませんが、当院でC型の肝硬変・肝がんが増えてきた方の分布を見ますと亡くなる方の数がだんだん減っています。1980年代から5年間ごとです。2010〜2014年は1年ちょっとまだ残っていますが、これを減らすと亡くなる人の数がだんだん減ってきています。1992年に

織田先生によってインターフェロンが始まったのですが、それによって今、C型肝炎からがんになる人がほとんど減ったことを意味しているのだと思います。

年表的に見ますと、今でも使われている強力ミノファアゲンCが肝臓に効くということで1979年に初めて使われたのですが、病気を治す治療は1992年のインターフェロン単独療法からです。その後、ペグインターフェロンとリビリン併用療法、2011年からはペグインターフェロン+リビリン+プロテアーゼ阻害剤(テラプレビル)が使われて現在に至っています(図2)。今後は11月後半ぐらいからシメプレビルという薬剤が使えるようになりますし、来年からは飲み薬だけで治る薬も承認されるのではないかと思います。しかしこの年表を見ると、1992年のインターフェロン単独療法の時代に60歳だった人は、今やもう80歳を越えています。インターフェロン単独で治らなかった人のうち、何とか頑張った人は今は80過ぎですし、それまでに残念ながら肝臓がんになった方も多数いらしたということに

なりません。

この治療の年表を見ますと、インターフェロン単独時代は全体の3割ぐらい。リバビリンとの併用時代は、難治例の1型では残念ながら50%、2型では90%まで行きました。そこで1型の治療効果をさらに上げようということで、2011年11月26日から日本でテラプレビルという薬剤が使用可能になりました。

2. テラプレビルの効果と

副作用対策

これはそのときの治験成績です(図3)。治験は薬剤が承認される5年ぐらい前からスタートします。今ある治療よりも治験の成績がいいと、5年後ぐらいに薬として市場に出ます。テラプレビルは従来のペグインターフェロン+リバビリンの2剤併用療法に比べて治療効果が高かったわけです。ペグインターフェロン+リバビリンの治療成績はだいたい半分と言われている、治験ではそのとおりになりました。ところがテラプレビルは、初め

ての治療で73%。ペグ+リバビリンは48週で、テラプレビルとの3剤では24週ですから、治療期間も短く治療効果も高いということで、既に全国で1万例を超える患者さんに使われました。

さらに再燃例、つまりインターフェロンあるいはリバビリンで治療してウイルスはいったん消えたけれども再燃した人では実に88.1%治ります。しかしペグとリバビリンでもウイルスが一度も消えなかった人では34.4%であつたので、この群

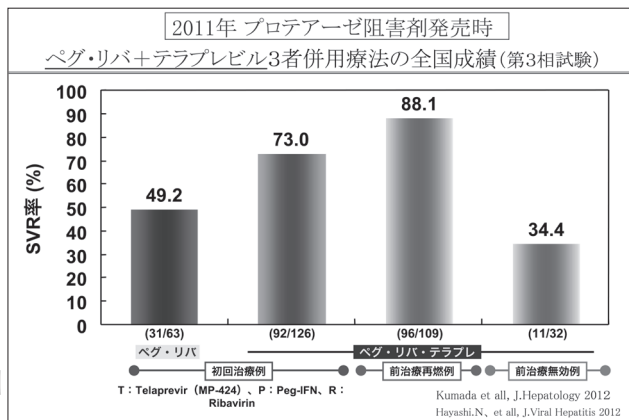


図3

が問題になりました。

この頃、インターフェロン治療で治る人と治らない人は何が違うのだろうと研究が行われる中で、人間が生まれつき持っているIL28という遺伝子によって治療効果が決まることを世界で同時に3人の先生が発見しました。名古屋市立大学の田中靖人先生もその一人です。ペグ+リバビリン+テラプレビルの治療でも、インターフェロンが効きやすい人間の遺伝子(TT)の人はほとんど治る。一方、インターフェロンが効きにくいTG、GGという遺伝子を持つ人は、はるかに効果が悪いことも証明されました。さらに、インターフェロンが効きにくい遺伝子を持つ人でも、ウイルス側の因子が効きやすいと64%、ウイルス側も効きにくいと21%と3つに分かれます。

もう一回言います。インターフェロンが効きやすい遺伝子のIL28がTTの人はほとんど治る。インターフェロンが効きにくい人では、ウイルス側の因子がいいと64%治りますが、ウイルス側の因子も人間の遺伝子もインターフェロンが効きにくい人は、残念ながら

極めて治療効果が悪い結果でした。2010年に虎の門病院から世界へ公表したデータです。ペグとリバビリンで一度でも消えた人や、IL28の遺伝子がTTの人はインターフェロンが効きやすくてほぼ治ります。実際に94%治りました。これはテラプレビルの発売される2年前に実はわかっていたわけがあります。

一方、この薬は大きな副作用があることも知られておりました。一番は貧血です。リバビリンでも貧血になるのに加えて貧血になる。皮膚に結構強い発疹が出る。それから食欲減退、それ以外にも一つ、腎臓が悪くなる人もおりました。治験の段階で、ほとんど問題なく使えた人は全体の3分の2、65.9%でした。副作用対策をしないと駄目で、中止になった人が3分の1出たということで、いろいろな先生が「テラプレビルは非常に問題である」と盛んに言われました。

しかし逆に言うと、治験で副作用がきちんと報告されると発売前に対策が打てます。日本人はそういうことに非常にすぐれています。例えばテラプレビルの早期にステ

ロイド剤を飲むと皮疹はすぐ少なくなりま。貧血に関しては、テラプレビルを日本人に合った3分の2量の1,500mgにすると非常に少なくなる。腎臓に関しても尿酸を下げる薬を早く飲めばいい。それからαインターフェロンではうつになりますから、うつ傾向の人は途中でβインターフェロンに切り替える。この4つの対策によって副作用による中止が激減しました(図4)。

2011年11月28日の発売からわずか半年で全国の3,563人に使われた。これは詳しい調査が国から義務づけられて出たデータです。先生が登録しないと使えませんが、1例の漏れなく患者さんがどうなったかがわかるわけです。現在は1万例に使われております。

今まとまっているのは約3,600例です。男性が2,113人、女性が1,440人。一番若い人は16歳で、最高齢はなんと81歳です。この方はお坊さんで「自分は墓場までウィルスを持っていきたくない。中止になってもいいから」と言われて治療をしたそうですが、実際には治らなかったそうです。

それからヘモグロビン量が77g/dlで非常に貧血の人も入っていますし、非常に血液の多い人も入っています。体重は31.5kgもいますが134kgの人にも使われた。初めて治療をする人が1,296人、インターフェロン治療をして再燃した人が1,420人、インターフェロンとリバビリン治療で全くウィルスが消えなかった人が65人。つまり再燃が40%で最も多い。

発売後、全国で治療が行われた約3,000例の結果です(図5)。グ

Telaprevir・Peg-IFN・Ribavirin 3者併用療法の副作用に対する対策

1、皮膚症状への対策

ステロイド剤の早期の経口投与

2、血球減少(貧血)への対策

Telaprevirの開始用量は1500mg/日も考慮

3、尿酸・クレアチニンの上昇例の頻度と対策

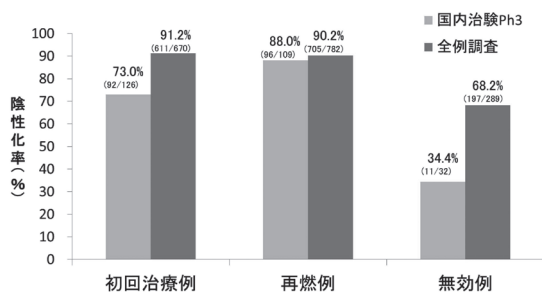
抗尿酸剤の早期投与

4、α-インターフェロンによる鬱・全身倦怠感

β-インターフェロンへの早期切り替え

図4

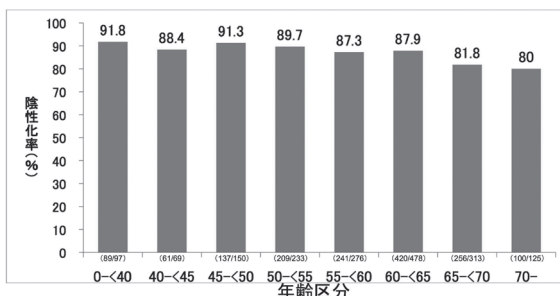
テラプレビル3剤併用療法のSVR率



資料No.9 全例調査・テラプレビル250mg使用成績調査(全例調査)中間集計Vol.4(追補)(森田三製薬株式会社)

図5

テラプレビル3剤併用療法の年齢別SVR率(全体)



2011年11月28日から2012年5月8日までに3剤併用療法が開始され、疫学開始後24週間の安全性観察期間を終了した3,563例のうち、2013年4月19日時点で治療終了24週後の調査票を収集した2,469例を対象に集計した。
資料No.10 テラプレビル250mg使用成績調査(全例調査)中間集計(森田三製薬株式会社内)

図6

ラフの左が治験、右が発売後のデータです。発売前は副作用が出て大変だと思われたのですが、発売後の経過は全国どこでも極めてよく、初回治療では「陰性化率が」91.2%まで上がって、治験より18%ぐらい効果が上がった。再燃例では治験が88.0%、発売後が90.2%です。一番悪かった無効例が、治験の成績34.4%、発売後は68.2%。治験の段階でいろいろな工夫をしなければいけないとわかったために噂とは違って極めていい結果になりました。

年齢が高い人ではとても使えないとも言われたのですが、40歳以下では91.8%、65歳以上も81.8%、70歳以上も80%の人が治りました(図6)。

この時点では85%が治癒しました。現在全国で約8,000例が治ったらしいという結果です。

テラプレビルで治験よりも発売後の治療成績が上がった最大の理由は、副作用対策によって、治療を完遂した人が増えたことです。治験のときは途中で副作用にびつくりして中止になった人が多かった。