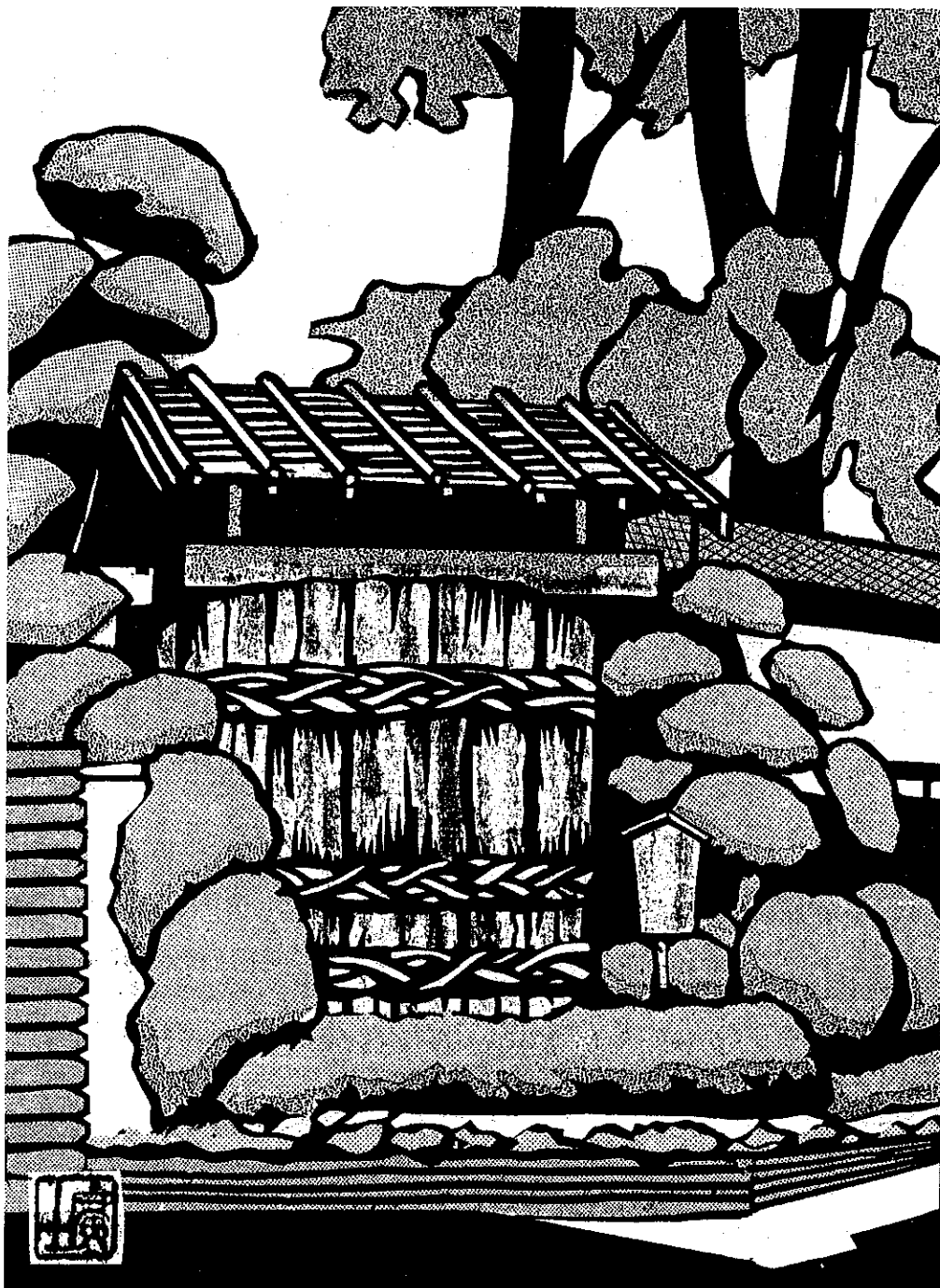


東京
肝臓のひろば

平成 26 年(2014 年)6 月号 第 200 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>



練馬大根・漬物樽記念物 ~東京・練馬~ きり絵・佐藤廣士さん

B型肝炎、C型肝炎

～あなたがすべき治療は何か？～

【日時】2014年3月23日(日)13時30分～16時00分

【場所】日本薬学会長井記念ホール

【主催】特定非営利活動法人 東京肝臓友の会

演者

関西労災病院 病院長

日本肝臓学会元理事長 林 紀夫 先生

林 ご紹介ありがとうございます。
関西労災病院の林でございます。

1. はじめに

司会 本日はお彼岸の連休中にもかかわらず、たくさんの方々に来ていただきました。ありがとうございます。司会を務めさせていただきます。NPO法人東京肝臓友の会、事務局長の米澤敦子と申します。どうぞよろしくお願いたします。(拍手)では早速、講演に移ります。講師の林紀夫先生について簡単に紹介したいと思います。林紀夫先生は、1972年、大阪大学医学部を卒業になり、大阪大学医学部第一内科に入局、その後、米國テキサス大学医学部、大阪大学医学部附属病院院長を経て、現在は関西労災病院の院長でいらっしゃいます。また、日肝協の患者3名が委員を務めております、厚生労働省の肝炎対策推進協議会の会長でもいらっしゃいます。

では、林先生、よろしくお願いたします。(拍手)

肝臓を専門にしている我々ドクターでも、ここ数年間の治療薬の変化になかなかついていけない状況がございます。一方、患者さんはいろいろなところから情報を得ておられますので、情報量は患者さんとドクターの間で逆転している現象も見られます。特にこれから2年間はかなり大きな変貌を遂げますので、そのあたりを中心に少しお話をさせていただきます。

10月だったと思いますが、明石での肝炎の患者さんの会で講演をさせていただいてからしばらくの間、また少しデータが出てきました。それから、C型肝炎のお話の最後にお見せしますが、日本の肝臓学会のガイドラインを改定したのと相前後して、アメリカの肝臓病学会からもガイドラインが出ています。それは、今までのガイドラインから言うと白黒をかなりはっきりつけた明確なものです。日本のガイドラインと整合性があつて、考え方は基本的に同じでございます。今日は、来年中までに出てくる薬剤からどれを選択するかという考え方がおわかりいただけるように話をさせていただきます。できるだけ

薬品名は多くしゃべらないつもりにしておりませんが、たいていのドクターでもこんがらがっております。途中でも結構でございますので、おわかりにならない場合はご質問をいただければと思います。

皆さんにお示しするスライドではないかもしれませんが、日本では以前から肝がんが非常に多いと言われ、1975年ぐらいから急激に増えてまいりました。最近肝がんで亡くなる方は少し減少してきます。新規の患者さんが非常に少なく平均が高齢になりすぎたから全体に減っているという単純な年齢構成なのか、治療法がよくなったので減っているのか、どちらがどれぐらい寄与しているかを正確に分けられていませんが、結果として肝がんで亡くなる方は少し減っています。

現在、C型肝炎は世界で40種類以上の新薬が開発進行中で、そのうち日本で使える薬剤は非常に一部です。その最大の理由は、我々は患者が多いと思っているのですが、逆にアメリカの大手製薬メーカーは、日本の患者数は少ないと思っております。しかし日本で亡くなる

れる肝がん患者は世界的に見ても多いのです(図1)。上から、モンゴルからずっと書いています。中国は非常に人口が多いしキャリアアレートも高いのですが、日本もまだ高い。「石のグラフの」年当たりの死亡数は、中国に次いで日本はまだ世界2位ですから少ないわけではありませんが、アメリカの大手製薬メーカーの判断はそういう状況です。

つまり、有効な薬剤は、今は我々が誘導してこないと日本に入らない環境なのです。国際的に日本経済が負けているところも多々出ておりますが、薬の分野でも同じことが起こっております。

できるだけ私みたいないろいろな機会を捉えて日本に新薬を持ってこようとしておりますが、日本の経済規模と思



者数によつては、今後、欧米で出来る新しい薬が必ず日本でも使えるとは言えない状況です。それは非常に困ったことだと思っております。

そういう中で日本から肝がんを減らそうと思うと、C型肝炎とB型肝炎のコントロールをどうするか重要です。今日のお話の4分の

3はC型肝炎で、4分の1はB型肝炎です。ここ数年の変化がものすごく激しいので、C型肝炎の話が多くなるのはお許しただけだと思います。

① 今までの治療

世界のC型肝炎の患者数は約2億人弱です。確かにトータル数としては、日本はもうそれほど世界的に多いわけではありません。アメリカの患者数は日本の4〜5倍で、肝がんで亡くなる方の数もそうなると思越していますので、アメリカでは今、猛烈な新薬の開発が起きているわけです。

C型肝炎は、感染から最終的な肝がんになるまでに非常に長い年数がかかります。急性肝炎になつて約30%は自然治癒しますが、残りは慢性化します。すると、途中でウイルスが排除される率はかなり下がります。我々がC型肝炎研究を始めた頃と比べると、今の自然治癒率はかなり高いと国際的に訂正され

2. C型肝炎

図1

ています。それはヨーロッパのデータがもとになっており、我々が初期の頃に思ったよりも自然治癒で治る方は多い。しかし慢性肝炎になると、自然治癒は年率0.2%まで下がって、薬でウイルスの排除を起こさないと治癒にはなかなか持ち込めません。肝硬変、肝がんと進んでいくので、慢性肝炎や肝硬変の時期にウイルスの排除を起こして、できるだけ肝がんにならないことがC型肝炎の最終的な治療目標になります。

C型肝炎のウイルスは1989年に見つかりましたので、それほど古い話ではありません。92年からインターフェロンの治療がされており、この頃のウイルスの排除率はあまり高くございませんでしたが、リバビリンという薬を併用することによって治癒率が上がってまいりました。実はこのリバビリンは、日本の製薬メーカーが最初に見つけたものです。名古屋大学の各務伸一先生が日本で一番最初に使われたのですが、そのときの著効率があまり良くなかったため、使わなかった。それが外国で使われ、もう一度日本に入ってきたとい

う経緯があります。

2004年に大きく治療法が変わりました。インターフェロンをペグ化して1年間使えるようになったことです。このときに1型高ウイルス量でのウイルス排除率が50%ぐらいまで来ています。92年から2004年の間に非常に治療効果が上がりました。2011年にはテラプレビルが承認され、ペグ

インターフェロンナリバビリンにテラプレビルを加えた3剤治療で著効率が約70%になりました。昨年12月からは、テラプレビルの代わりにシメプレビルが使えるようになって臨床試験で89%となり、ウイルスの排除率は約90%になってきました。

今の内容を置き換えたものです(図2)。1型の高ウイルス量の場合、初期のインターフ

エロン単独治療の14%から、ペグリバで52%になりました。1型高ウイルス量以外では、インターフェロン単独で59%、ペグインターフェロンナリバビリン24週では84%でウイルスがなくなりません。あとで2型の新しいお薬の話させていた

指さないとこれより上にはなりませんので、2型「1型高ウイルス量以外」の新薬は案外難しい状況です。

今のところ使える薬のベースは、ペグインターフェロンとリバビリンの併用で、そこにもう一剤新しい薬が加わります。ウイルスの変動の仕方は、基本的にペグインターフェロンナリバビリンと同じです(図3)。治療を始めたなら、早期に下が

治療法別の著効率 (PPS解析)

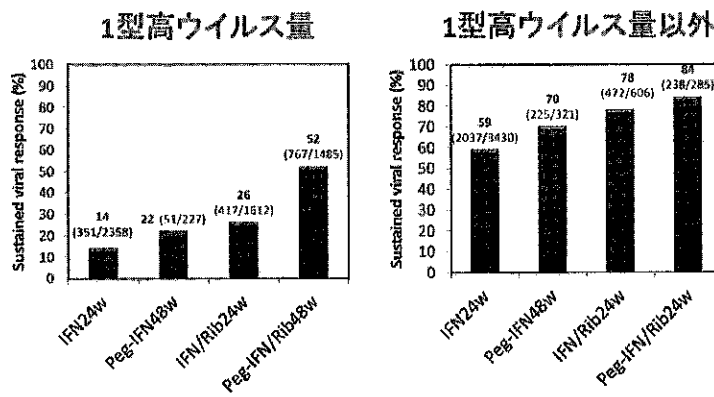


図2

IFN治療における血中HCV RNA量の変動と治療効果の判定

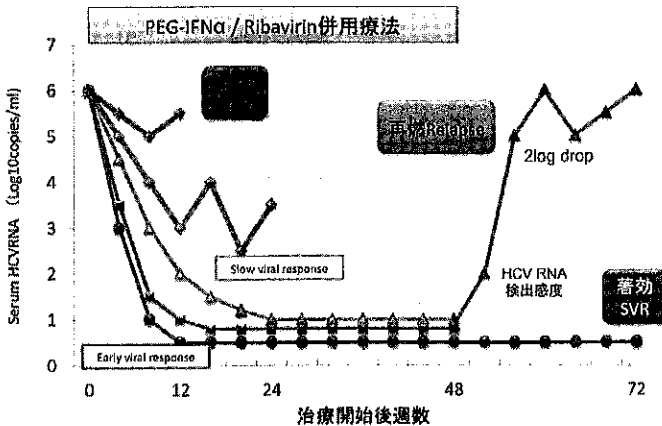


図3

早期に下がらない人は「無効」です。この無効の中に、後ほど出てまいります。パーシャルリスポンダーとスリリスポンダーという人があります。「無効」の中で、治療の最初にウイルス量が10の2乗以上下がったけれども無効になった人は「パーシャルリスポンダー」、2 log下がらなかつた人、例えば6 logで治療を始めて4 logに下がらなかつた人を「スリリスポンダー」といいます。このパーシャルリスポンダーかスリリスポンダーかがわかることは、新しい治療を始めるときに非常に重要です。

早期にウイルスが陰性化して、治療中はウイルスが陰性で、治療をやめてからもウイルスが陽性にならない方を「著効」といいます。もう一度ウイルスがもとに戻れば「再燃」です。再燃と無効の方を含めてトータルで「無効」ということになりますが、再燃と、ウイルスが一度も陰性化しない無効では、少し意味が違います。この著効、再燃、無効という言葉はこれからも頻回に出ますので、こういう定義だと覚えてください。この定義は我々のグループが一番最初の論文に発表した

ものです。治療効果の判定には、今でも日本の判定基準が国際的に使われているのです。

(2) ウイルス排除と発がん予防

1型高ウイルス量でもペグインターフェロンナリバピリンで50%の著効になったのですが、実際にそれで治療をしてウイルスが排除できたら、それ以後の肝がんを防げるかどうか。それに対するデータが出たことも非常に大きいです。ウイルスがなくなつて線維化がもとに戻れば肝がんが起る確率は低くなるだろうと単純には予測できませんが、実際にそうかどうかは非常に重要であります。

これは、私が以前におりました大阪大学の消化器内科の関連施設のデータです(図4)。5,000例ぐらいの治療例から治療終了後の発がんレートを調べたものです。右の65歳以上を見ると、ペグインターフェロンナリバピリンの治療が終了して、青「下の短いグラフ」は著効でウイルスがいなくなつた人で、一度もウイルスが陰性化しなかつた人です。緑「下の長いグラフ」は

一度ウイルスが陰性化したけれども、もう一度陽性になった再燃型です。こうしてペグナリバの治療効果ごとにそのあとの発がん率を見ると、きれいに分かれます。特に、無効と著効の発がんレートには大きな差があります。数字で出ていますが、65歳以上の場合は、5年後では、著効の方は5%、無効の方は135%に肝がんが起ります。ウイルスがゼロになると、発がんレートはゼロにはなりません、かなり下がります。

しかし65歳未満では、同じ傾向ですが、その差は圧倒的に少ない。つまりC型肝炎患者は、65歳以前と65歳以上で、肝がんが起りやすい状態にあるのかいかに大きな差があるかわかりません。65歳よりも若いときにウイルスを排除すると、肝がんを心配する必要はなくなります。しかし65歳を越えると、ウイルス排除によつてがんになる確率はぐっと減りますが、発がんについては

チェックをしなければなりません。日本と欧米、特にアメリカと違うのは、アメリカでは平均年齢が若いので、ウイルス排除をすると、がんの心配はあまりしなくて済むのですが、日本の場合は70歳前後でウイルス排除をすると、発がんの確率は低くなりますけれども、チェックはしなければなりません。

累積発癌率(Peg-IFN/RBV治療効果別)

