



Title	肝がん予防のためのウイルス肝炎の最新治療
Author(s)	林, 紀夫
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 6-7
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16441">https://hdl.handle.net/11094/16441</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 肝がん予防のためのウイルス肝炎の最新治療

林 紀 夫\*

本邦では毎年約3万5千人が肝細胞がんで死亡するが、その約70%がC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus:HCV)、約15%がB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus:HBV) 感染によるものである。HCV感染者は、その持続感染を放置すればその30 - 40%が肝硬変に進行し、肝硬変患者からは高率に肝細胞がんが発生する。一方HBVの持続感染者では、慢性肝炎に移行するのは10 - 15%、肝硬変に進行するのはその30%、肝硬変からの発がんはC型肝炎より低率である。したがって、両ウイルス感染者では、肝炎の持続が発がんにつながることから、我が国から肝がんを減らすためには肝炎ウイルスの排除を目指した抗ウイルス治療が最も重要である。

## 1. B型慢性肝炎の治療

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療には、インターフェロン (IFN) と核酸アナログの2つがある。抗ウイルス作用機序の違いとして、IFNは直接的なHBV増殖抑制作用は核酸アナログに比して弱い。免疫調節作用による間接的な抗HBV効果も有する薬剤である。一方、核酸アナログはウイルスの生活環を直接的に阻害する強力な抗HBV剤であるが、長期に服薬を継続する必要がある。また耐性変異ウイルスが出現すると効果を喪失するという特徴をもつ。

B型慢性肝炎に対するIFN治療は、投与終了後半年～1年の時点におけるALT正常化率、HBV DNA 5-6 logcopies/ml未満への低下率はいずれも20-30%程度と報告されており、いまだ十分な治療効果とはいえないのが現状である。海外における大規模臨床試験でペグ

インターフェロン (PEG-IFN) 1年投与が、従来型のIFNと比べてより強力な抗HBV効果を有することが示され、我が国でも臨床試験が行われ、早期の臨床応用が待たれている。

核酸アナログは強力な抗HBV作用を發揮する薬剤である。日本では2000年にラミブジン (LAM)、2004年にアデホビル (ADV)、2006年にエンテカビル (ETV) が保険適応となっている。核酸アナログは投与を中断すると疾患が再燃するため長期継続投与が原則となるが、薬剤耐性ウイルスが出現すると、投与を継続してもHBV DNAは再上昇する。このような薬剤耐性ウイルスはHBV遺伝子のポリメラーゼ遺伝子の逆転写酵素 (RT) ドメインに生じる点変異が原因であり、薬剤によって変異の種類は異なることがわかっている。しかし、ETVは抗HBV活性が最も強く、かつ耐性変異ウイルス出現率が最も低率であるためB型慢性肝炎における第一選択薬となっている。しかし、海外ではテルビブジン、テノホビル、クレブジンなどの新規核酸アナログがすでに臨床応用されており、前述のPEG-IFNを含めて、今後日本でもB型肝炎に対する新たな治療薬が増えることが期待されている。

## 2. C型慢性肝炎の治療

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン (IFN) 徐放剤であるペグインターフェロン (Peg-IFN) と経口抗ウイルス薬であるリバビリン (ribavirin:RBV) の併用療法が標準的な治療法となり、治療効果は飛躍的に向上した。多くの大規模臨床試験から、治療効果に関与する宿主因子、ウイルス因子、薬剤因子の検討がなされた結果、従来のウイルス型・

\* 関西労災病院病院長

量に従った画一的な治療から、個々の患者における治療への反応性に合わせて治療期間を変更する response-guided therapy が行われるようになり、治療の最適化が図られている。一方で、同療法においても、難治性である genotype 1 型高ウイルス量症例では約 50%、その他の症例では約 20%に HCV 排除が得られないことから、更なる治療効果向上を目指して新規抗ウイルス薬の開発が行われている。現在のところ、新たな C 型肝炎治療薬として、新しい IFN 製剤、RBV のプロドラッグ、HCV 選択的抗ウイルス剤である酵素阻害剤 (protease 阻害剤、polymerase 阻害剤)、免疫賦活作用の増強を目的とした各種薬剤などが開発中である。Protease 阻害剤の主な開発中の薬剤として、Telaprevir, Boceprevir, MK7009, TMC435 などが挙げられる。

Telaprevir は強い抗ウイルス活性を有するが、早期に薬剤耐性変異が生じるため、Peg - IFN, RBV との併用を中心に臨床試験が行われた。3 剤併用 12 週投与後 Peg - IFN  $\alpha$  2a/RBV12 週投与群の著効率は 61% と高率であった。Peg - IFN/RBV 併用療法の再燃例においても著効率は 69% と高率で、無効例においても 38% と比較的良好な治療効果が得られた。

上述した Telaprevir は 1 日 3 回の内服を必要とするが、1 日 1 回の内服で同等の抗ウイルス効果を示す protease 阻害剤の開発が進んでいる。TMC435 の第 II 相試験では、3 剤併用 4 週時点の HCV RNA 減少量は、TMC25mg 群で  $4.74\log_{10}$ IU/ml、75mg 群で  $5.52\log_{10}$ IU/ml であった。その後に行われた最近の中間成績発表では、TMC75mg/Peg - IFN  $\alpha$  2a(180  $\mu$ g/週)/

RBV3 剤併用 12 週後に Peg - IFN/RBV 併用療法 12 週を行うと、投与終了 12 週後の著効率が 97% と報告された。この薬剤は副作用も少なく 90% を超える著効率を得ることが出来るため、現在本邦でも臨床試験が進行中であるが、早期の臨床応用が待たれる。

Polymerase 阻害剤は、核酸型、非核酸型の 2 種類の薬剤があり、抗ウイルス活性は Protease 阻害剤に劣るが、両剤を併用すると薬剤耐性変異が生じないため、経口投与である両剤を併用する臨床試験が現在進行中である。INFORM-1 study では、IFN 未治療例と既治療例で HCV RNA 減少量に差を認めず、IFN や RBV を併用しない新たな抗ウイルス療法として今後の臨床応用が期待される。

HCV の排除には、先天免疫と獲得免疫応答が必要である。HCV に対する不十分な免疫応答により持続感染が成立すると考えられており、免疫応答の修飾により HCV 排除が得られる可能性がある。現在開発中の薬剤として、病原体を認識し先天免疫応答に関与する Toll like receptor(TLR) のアゴニストなどの開発が進められている。

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、現在の Peg - IFN/RBV 併用療法から、protease 阻害剤をはじめとする HCV 選択的抗ウイルス剤や免疫修飾剤の登場により新たな展開を迎えようとしている。これらの薬剤は、IFN とは異なる機序での抗ウイルス活性を有しており、未治療症例だけではなく、Peg - IFN/RBV 治療での非著効例や、IFN, RBV の副作用を考慮して治療適応外と考えられてきた症例に対しても治療効果が期待できる。