

C型肝炎に関する最新の話題

広島大学病院 消化器・代謝内科

高橋祥一

C型肝炎の進展

慢性肝炎

F4

肝臓がん

肝硬変

F3
高度

F2
中等度

F1
軽度

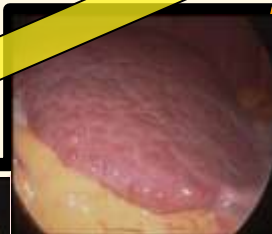
F0
健常

自覚症状無し

20-30年？

もっと進行が早いこともある

肝炎ウイルス感染



なぜC型慢性肝炎は治療しなければならないか

- C型肝炎を無治療で放置すると10-30年後には多くの人が肝硬変になる
- 肝硬変になってからも、さらに肝炎は持続し、放置すれば最終的には慢性肝不全に陥る
- 肝硬変になると年率約7%の割合で肝癌が発症する

→慢性肝炎のうちにIFN治療を

C型肝炎の治療

1. ウィルスを排除する

インターフェロン
リバビリン
テラプレビル

ウィルス消失→治癒

2. ウィルスをおとなしくさせる

ウルソ
強ミノの注射
小柴胡湯
瀉血

肝硬変への進行速度が
遅くなる
ウィルスは残存
→治癒ではない

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法

インターフェロン(IFN) 注射薬

ウイルスの排除を助け、増殖を抑制する作用
(抗ウイルス作用, 細胞増殖抑制作用, 抗腫瘍作用, 免疫調節作用など)

リバビリン ribavirin (内服薬)

リバビリンは核酸誘導体(分子量244のプリンヌクレオシド類似体)で,
DNAウイルスやRNAウイルスに対し抗ウイルス効果(増殖を阻害)を示す。

1992年	2001年	2003年	2004年
IFN単独療法	IFN+ ribavirin療法	Peg-IFN 単独療法	Peg-IFN+ ribavirin療法

SVR率

~5%

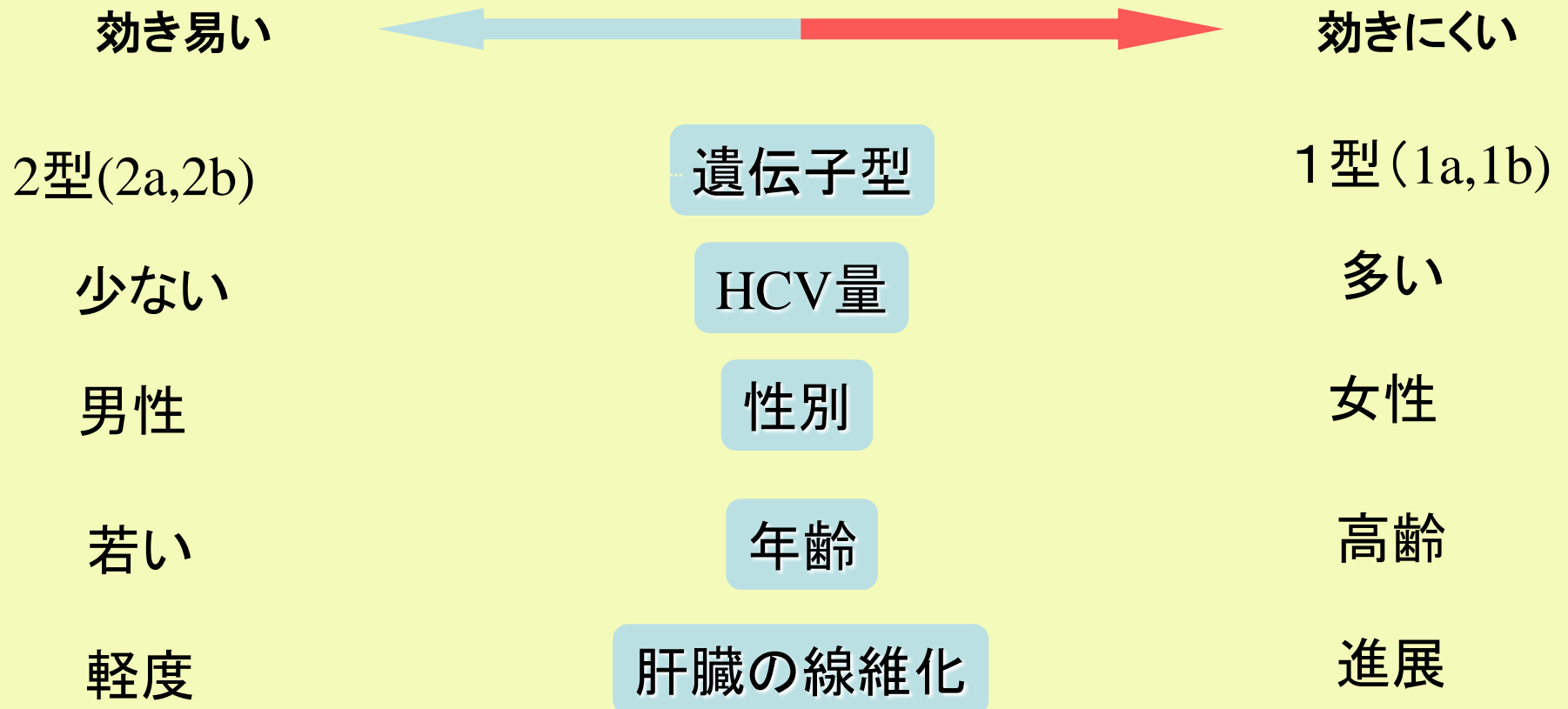
20%

28%

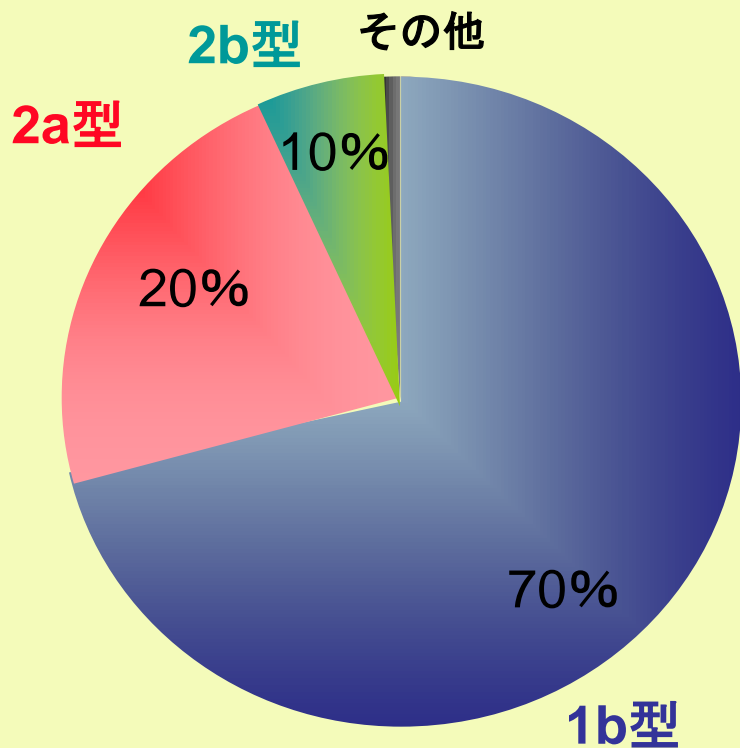
47%

lb高ウイルス

IFN療法の治療効果に影響する因子



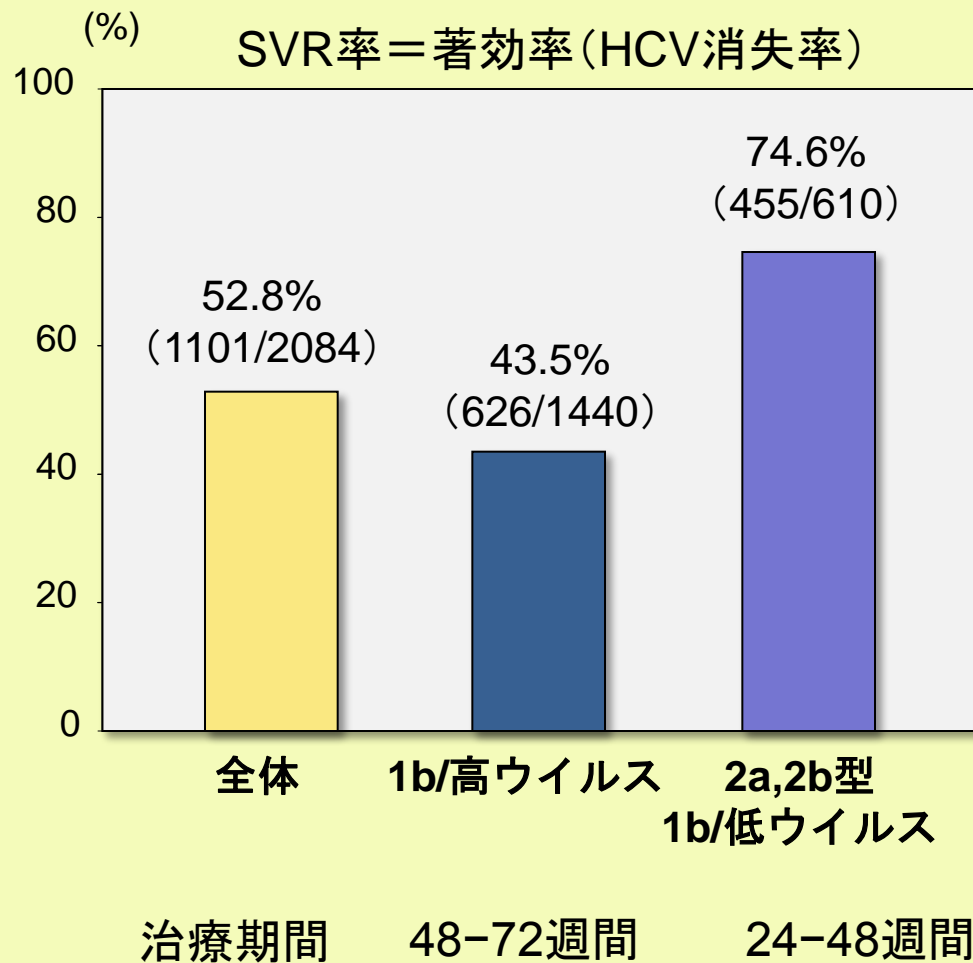
日本における C型肝炎ウイルスのタイプ



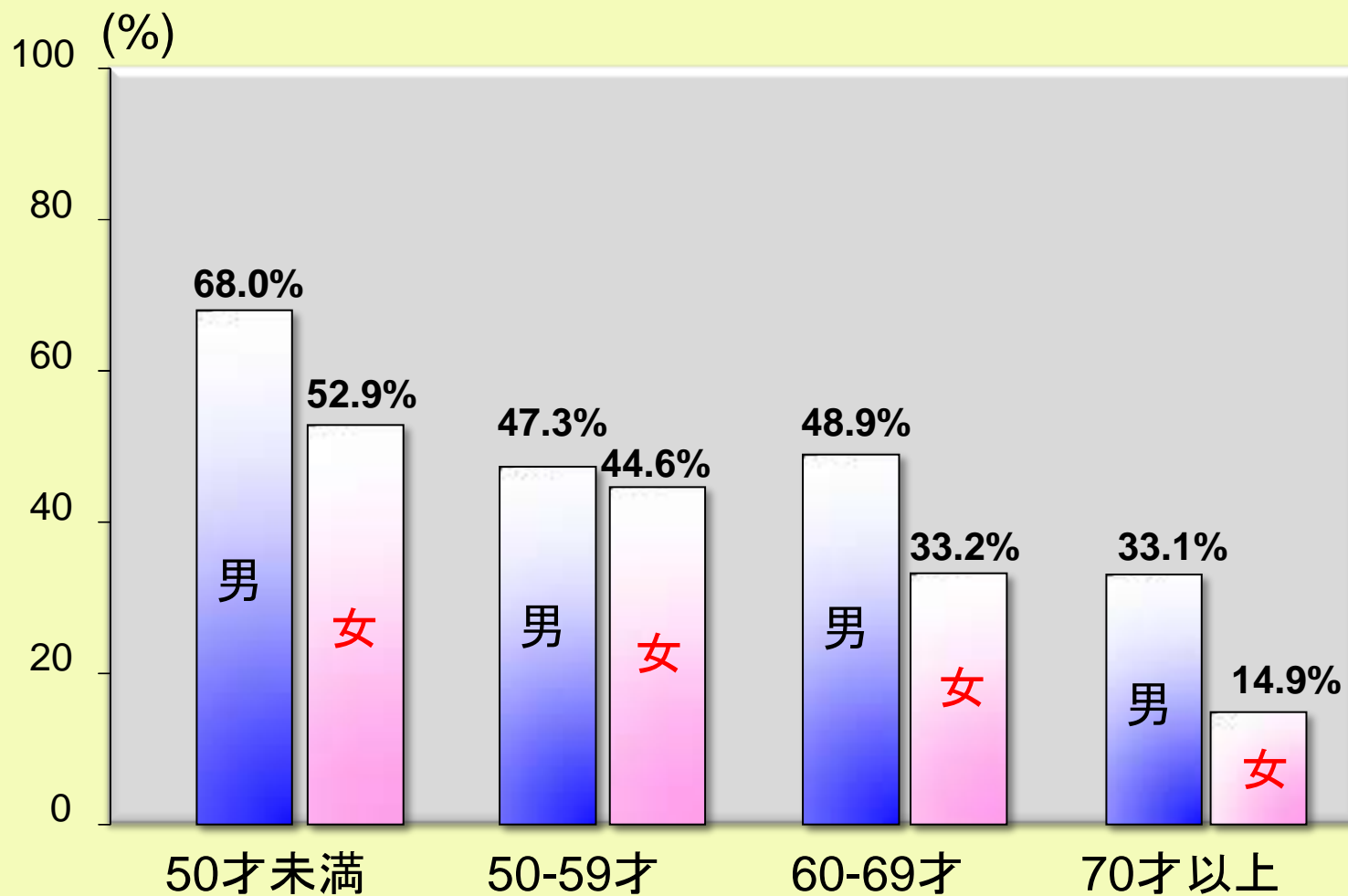
PegIFN/RBVのSVR率

(延長投与を含む)

広島肝臓 study group データ



1b高ウイルス症例における年齢，性別のSVR率

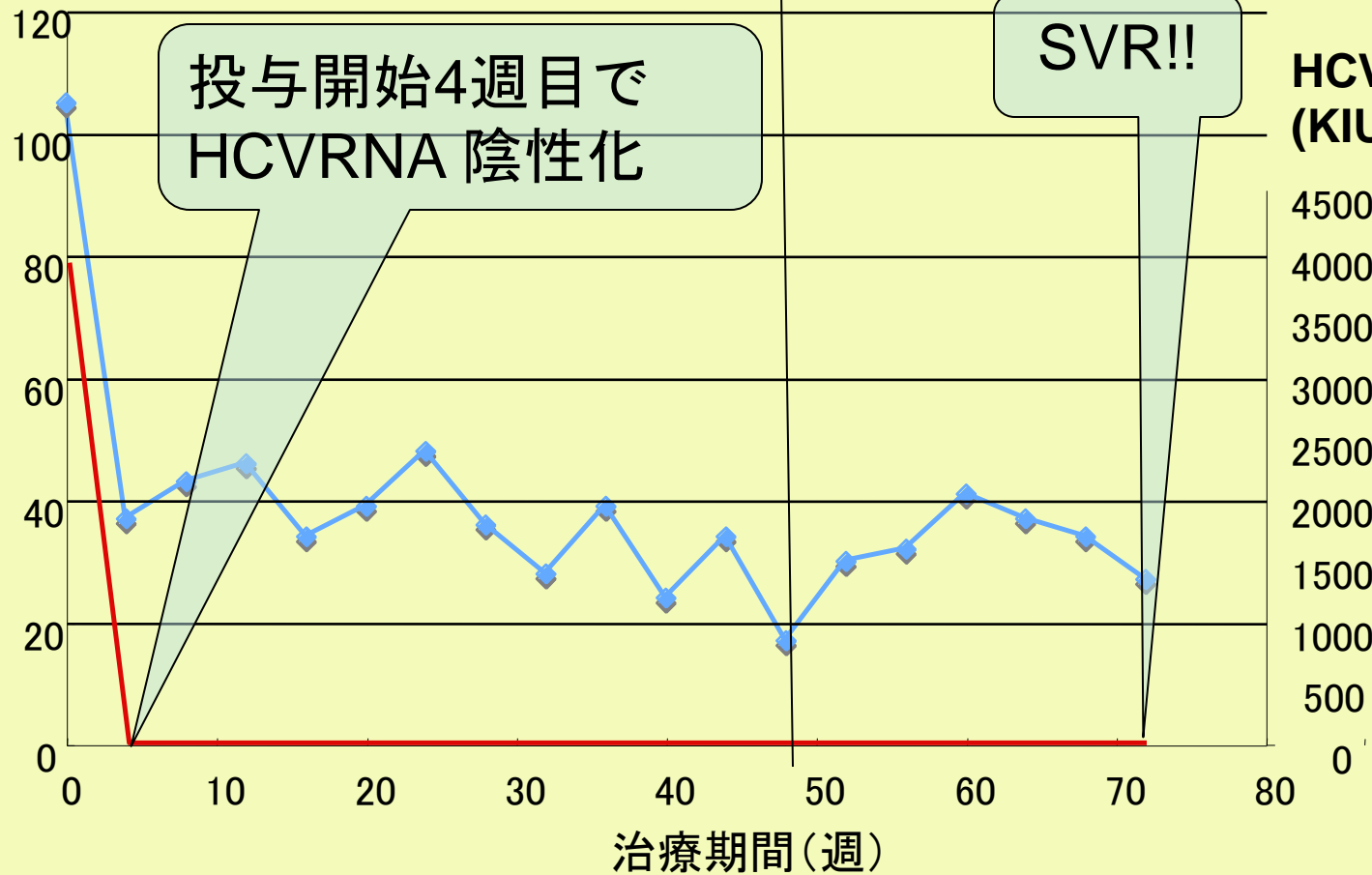


53才 男性 C型肝炎 genotype1b

RBV 800mg
pegIFN α -2b 100 μ g

著効例

ALT (IU/L)



71才 女性 C型肝炎 genotype1b

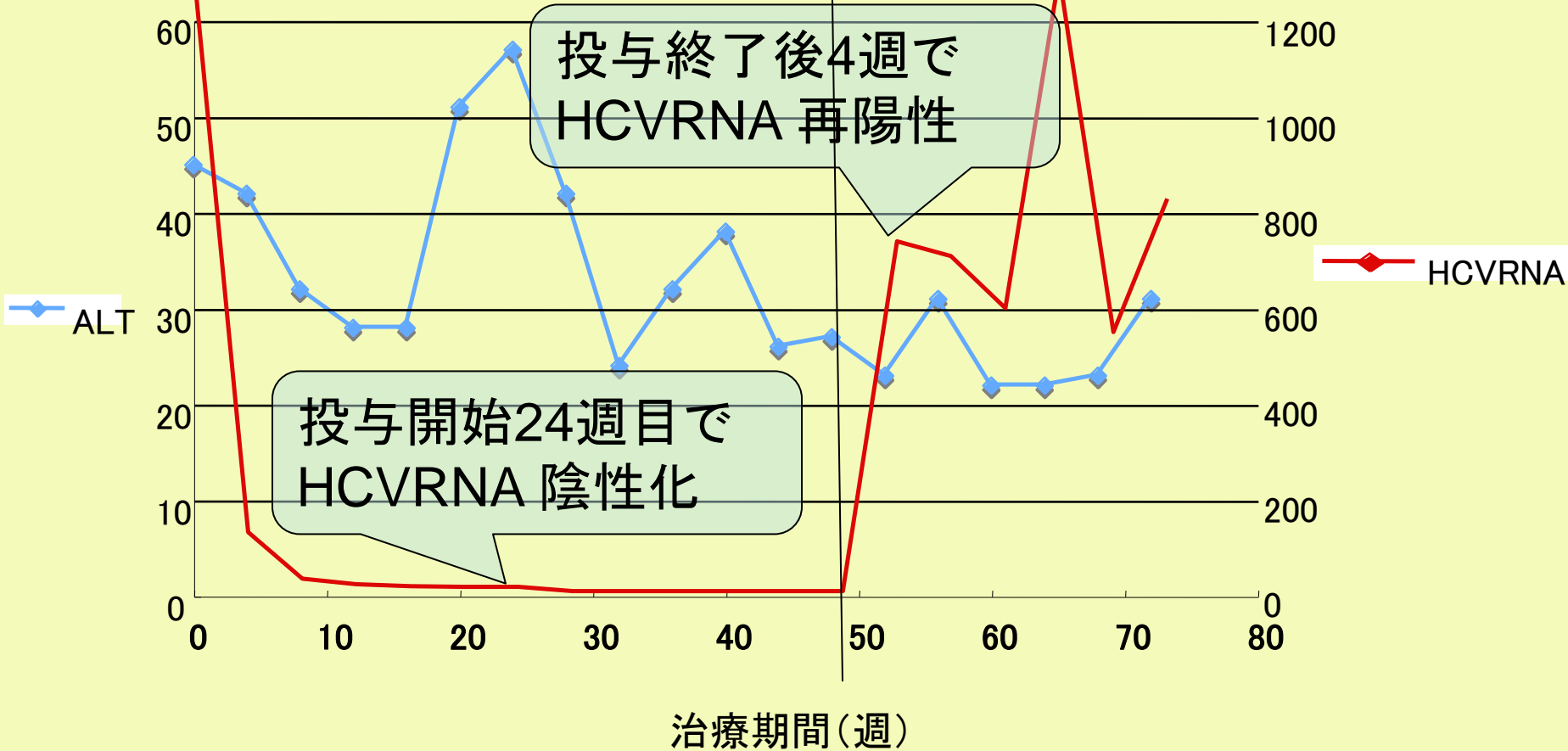
RBV 600mg

pegIFN α -2b 60 μ g

再燃例

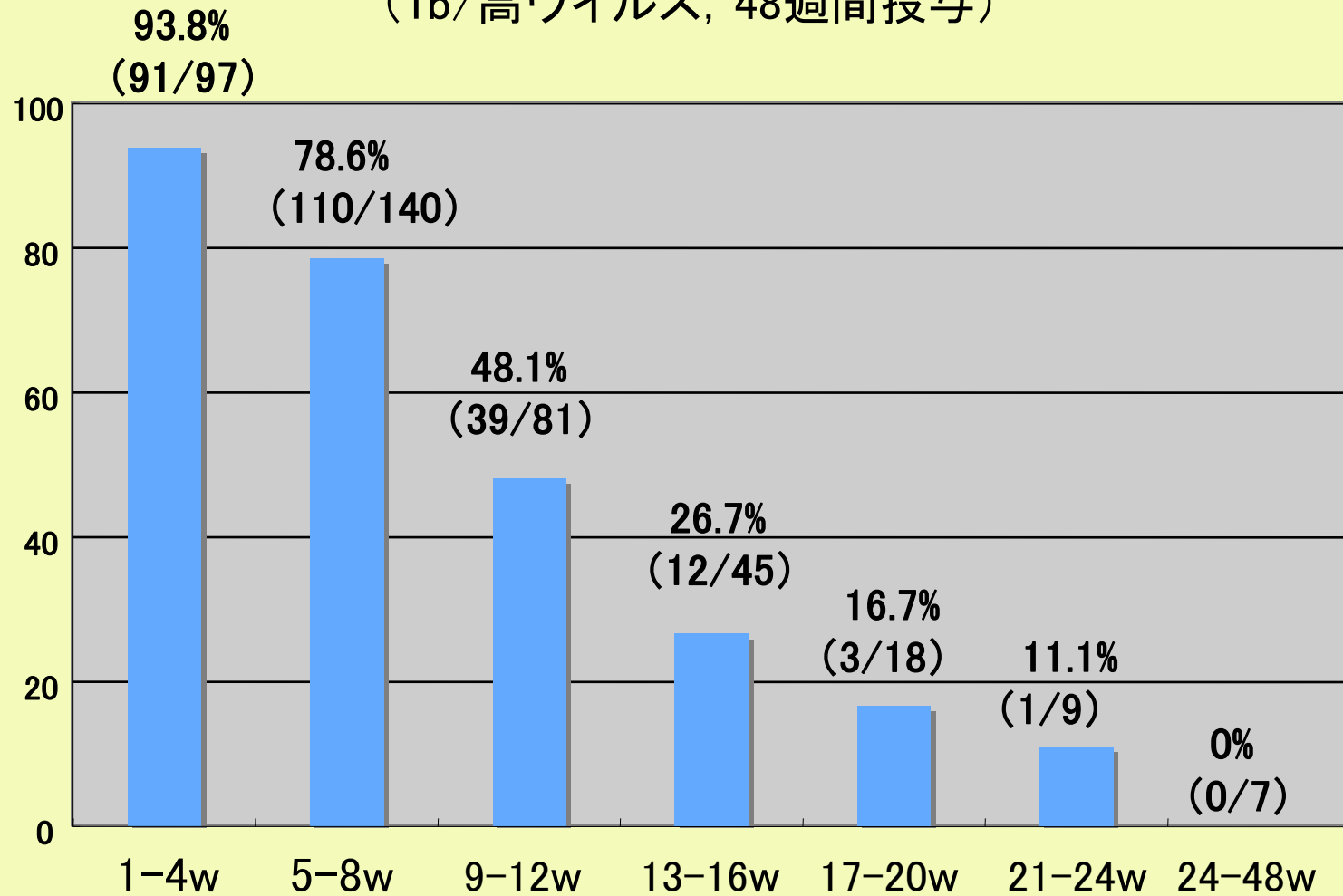
ALT (IU/L)

HCVRNA (KIU/ml)



ウイルス消失時期別SVR率

(1b/高ウイルス, 48週間投与)



血液検査でのウイルス消失(測定感度以下)とは？

例えば 投与開始8週目でHCVRNAが陰性化した

- 8週目の時点で血液中のHCVRNAが陰性化(ほとんどいない)
- 肝臓内にはHCVがいるが、複製されていないため
血中に出てこない

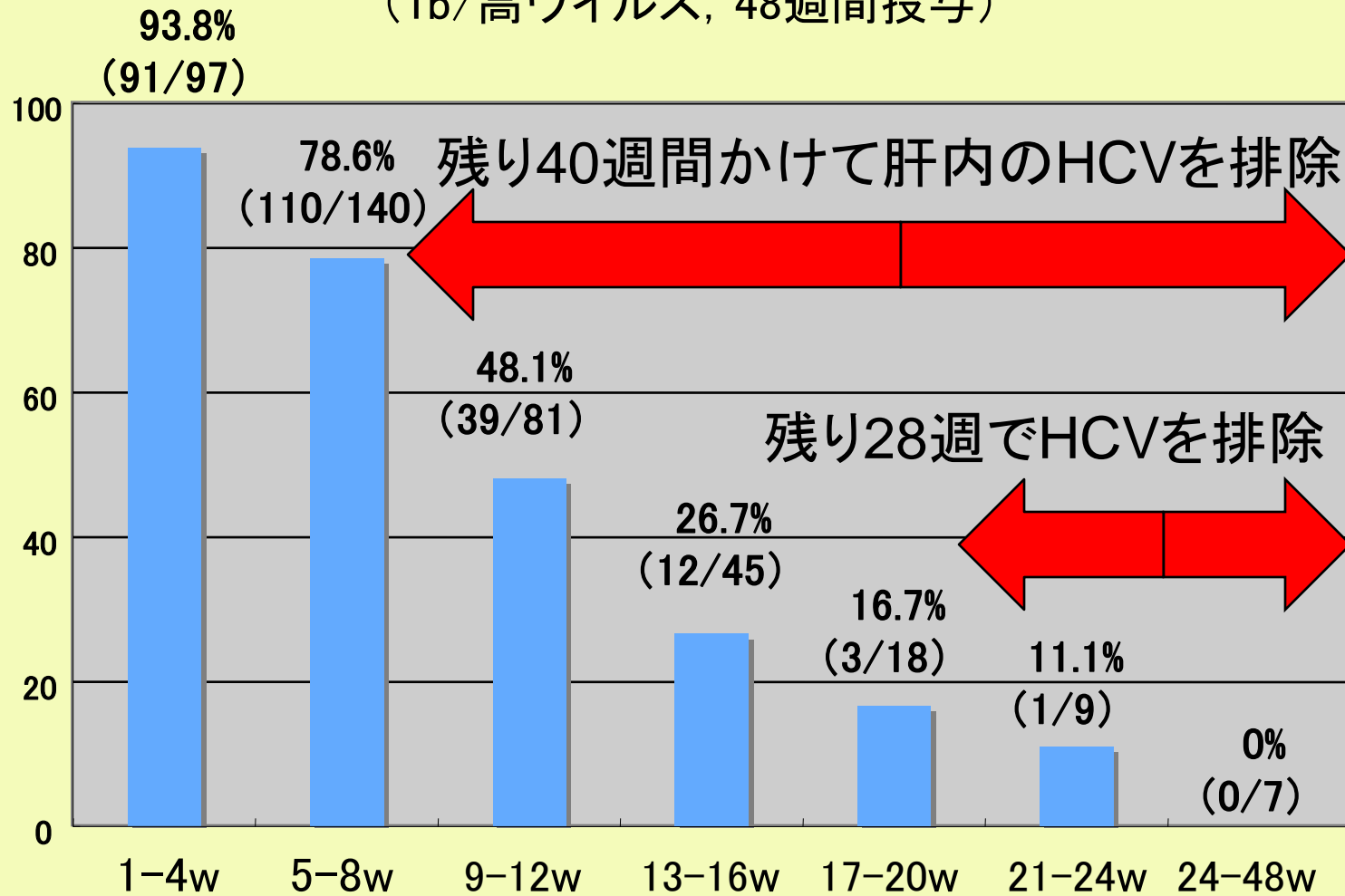
肝臓内に残っているHCVを撲滅するために、さらにIFN投与が必要

残り40週かけて肝臓内のHCVに対してIFN治療を行う

- 48週投与終了時に肝臓内のHCVが完全消失……SVR!!
- 投与終了時にわずかでも肝臓内にHCVが残存
 - ↳IFN中止後再び肝内でHCVの複製開始
血中へのウイルス放出……再燃

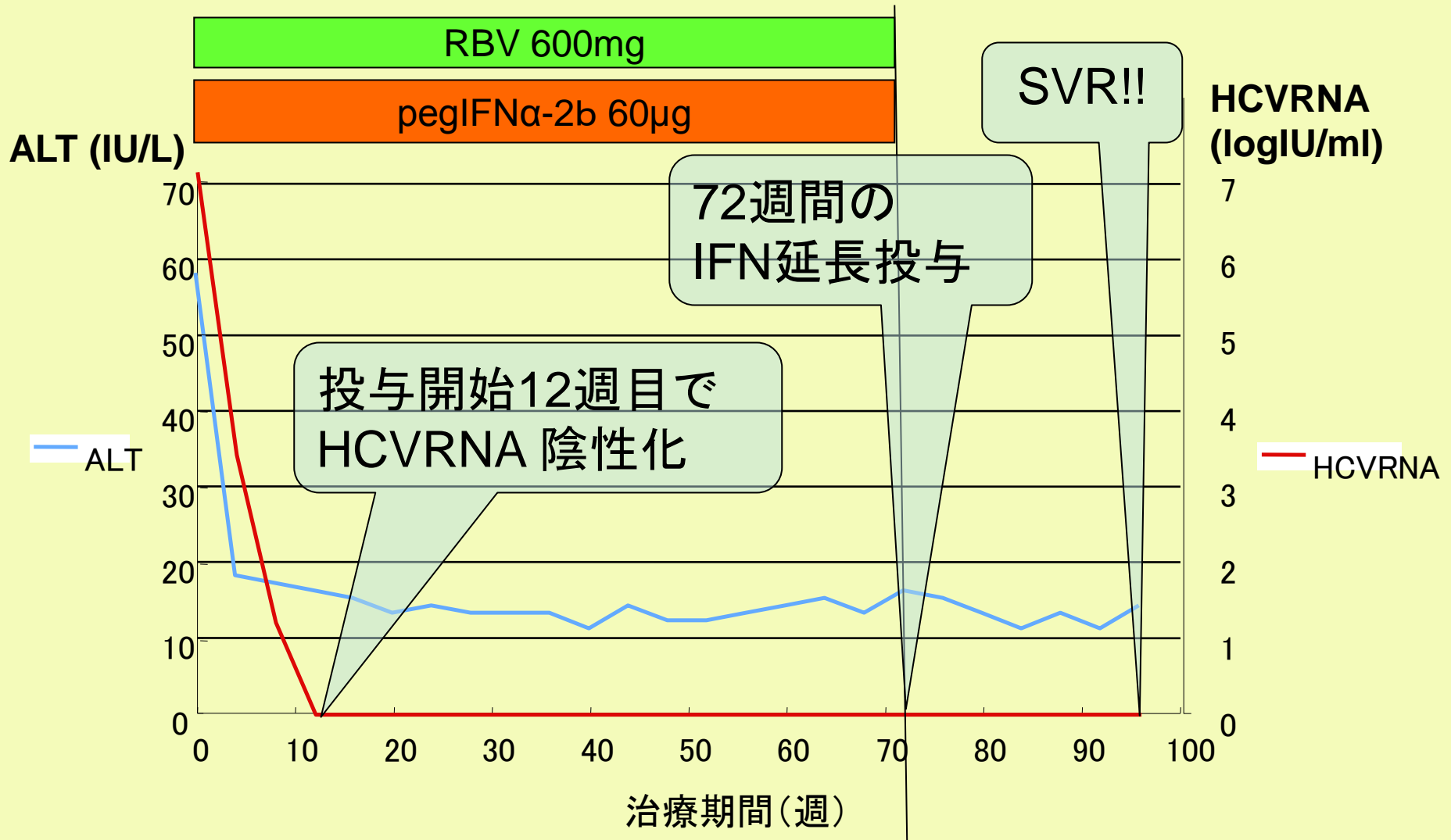
ウイルス消失時期別SVR率

(1b/高ウイルス, 48週間投与)



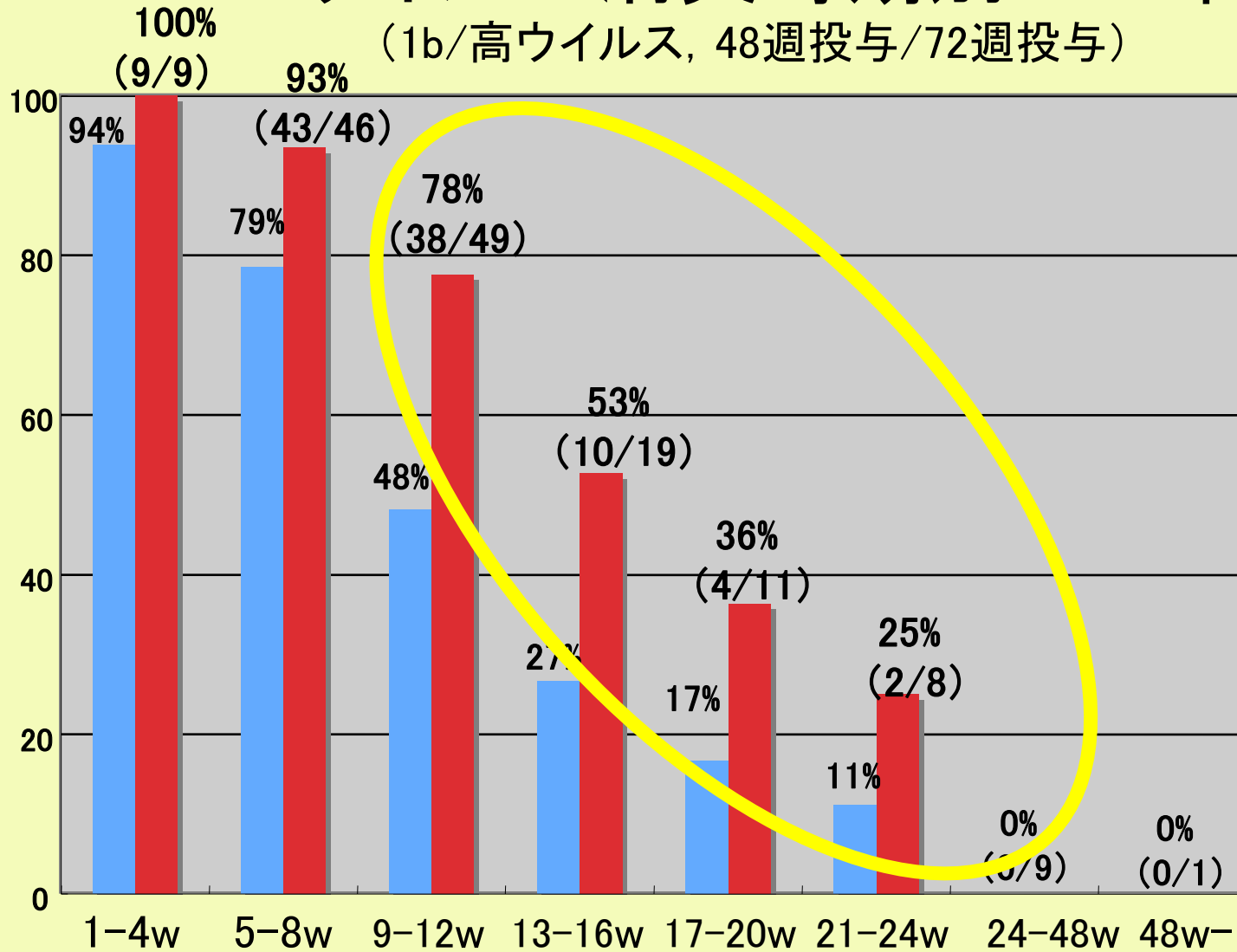
67才 女性 C型肝炎 genotype1b

延長投与による著効例



ウイルス消失時期別SVR率

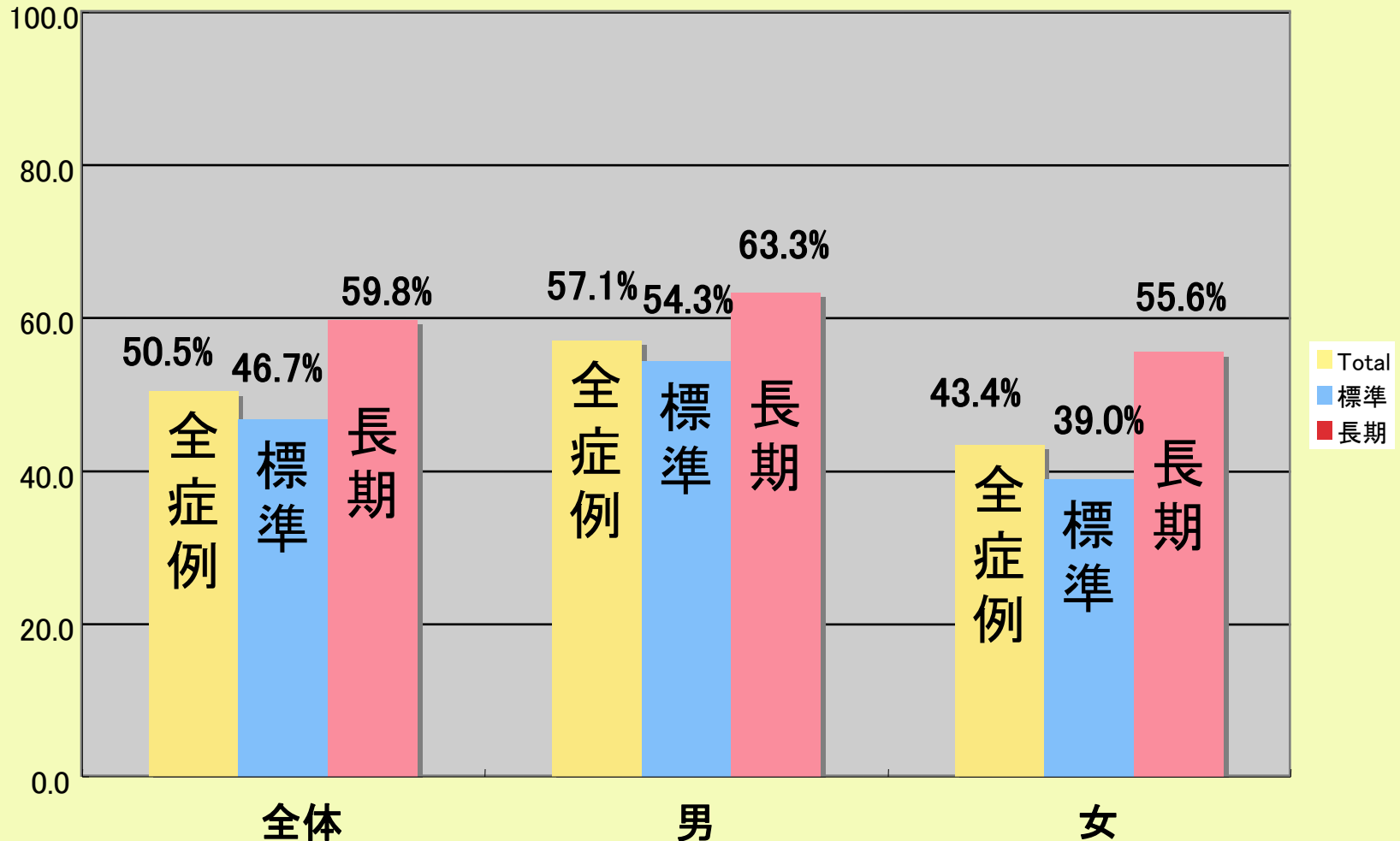
(1b/高ウイルス, 48週投与/72週投与)



■ 1B high48w
■ 1B high72w

SVR率

男女別投与期間別

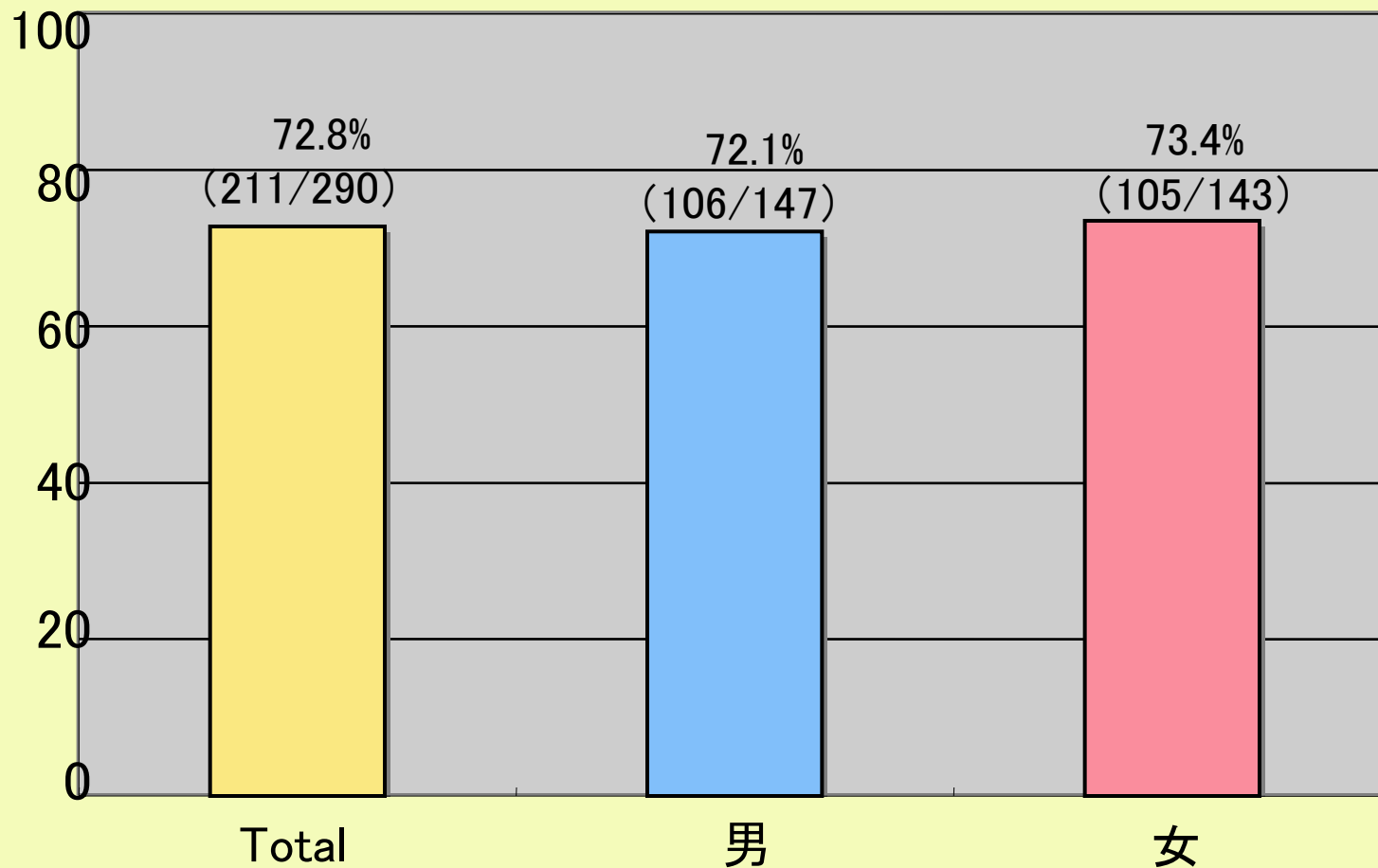


~~長期投与の期間は主治医の判断により決定(中央値72週)~~

SVR率 (2a, 2b, 1b低ウイルス)

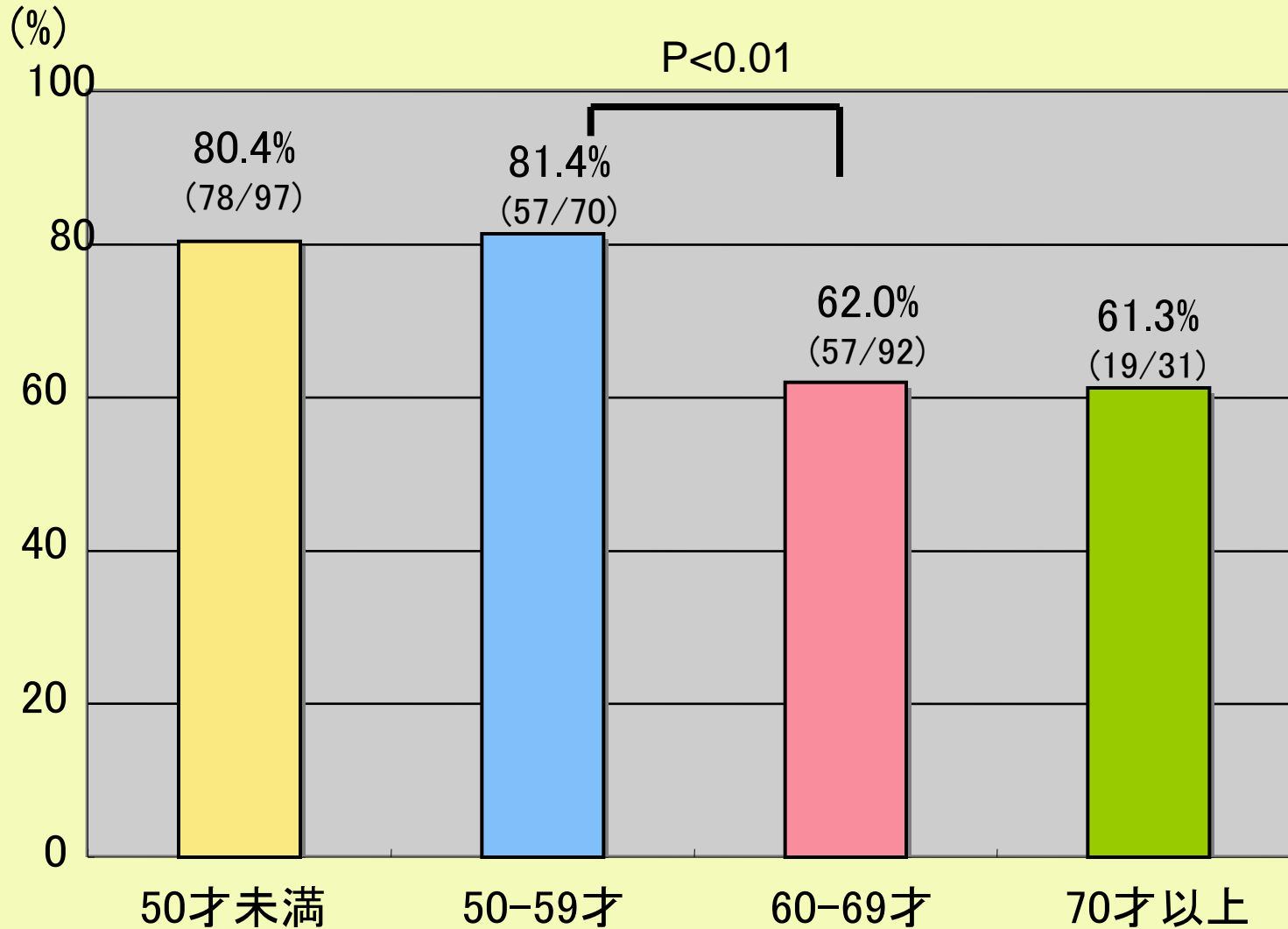
男女別

(%)



SVR率 (2a, 2b, 1b低ウイルス)

年齢別



インターフェロンの副作用

発熱、全身倦怠感、食欲低下、
骨髄抑制（白血球、血小板減少）、
うつ病、間質性肺炎、
糖尿病、自己免疫性疾患
眼底出血、蛋白尿など

ほとんどの場合
克服可能

リバビリンの副作用

溶血性貧血

最近では患者さんの健康状態やgenotype・ウイルス量・肝癌の既往などを見て、可能な症例は70才以上でも積極的に治療している

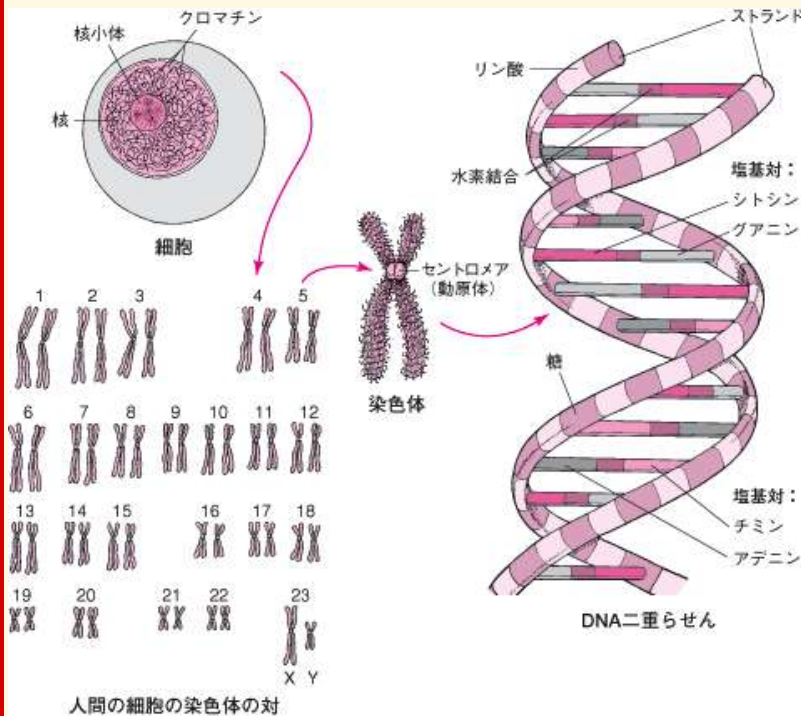
インターフェロンの治療効果に 寄与する遺伝子変異

SNP: 一塩基多型

SNP (single nucleotide polymorphism)とは

個人間の1塩基の違いのうち全人口の1%以上のアレル頻度で存在するもの
(1%以下のものは, SNPではなく突然変異)

約300塩基に1個の割合, ゲノム全体(30億塩基)で1000万個のSNPsが存在



TTの人

父親から

G	A	C	T	G	T	C
C	T	G	A	C	A	G

母親から

G	A	C	T	G	T	C
C	T	G	A	C	A	G

TGの人

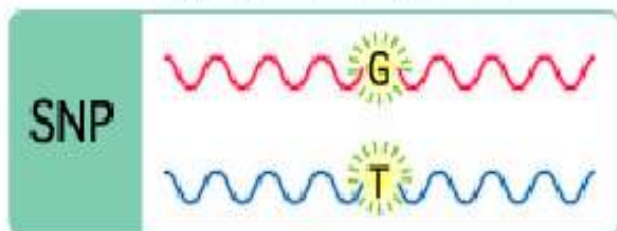
父親から

G	A	C	T	G	T	C
C	T	G	A	C	A	G

母親から

G	A	C	G	G	T	C
C	T	G	C	C	A	G

(DNA)
遺伝子の多様性



遺伝子の働きの質的量的ちがい

●表現型 (外見や性格)のちがい



●病気になりやすさのちがい



●薬に対する応答性のちがい(効き方・副作用)



IFNの効果は、IL28Bという遺伝子のある1つのDNAがTかGか

厳密に言うと両親から受け継いだTTかTGかGGかで決まってしまう！

ゲノムワイド関連解析(GWAS)

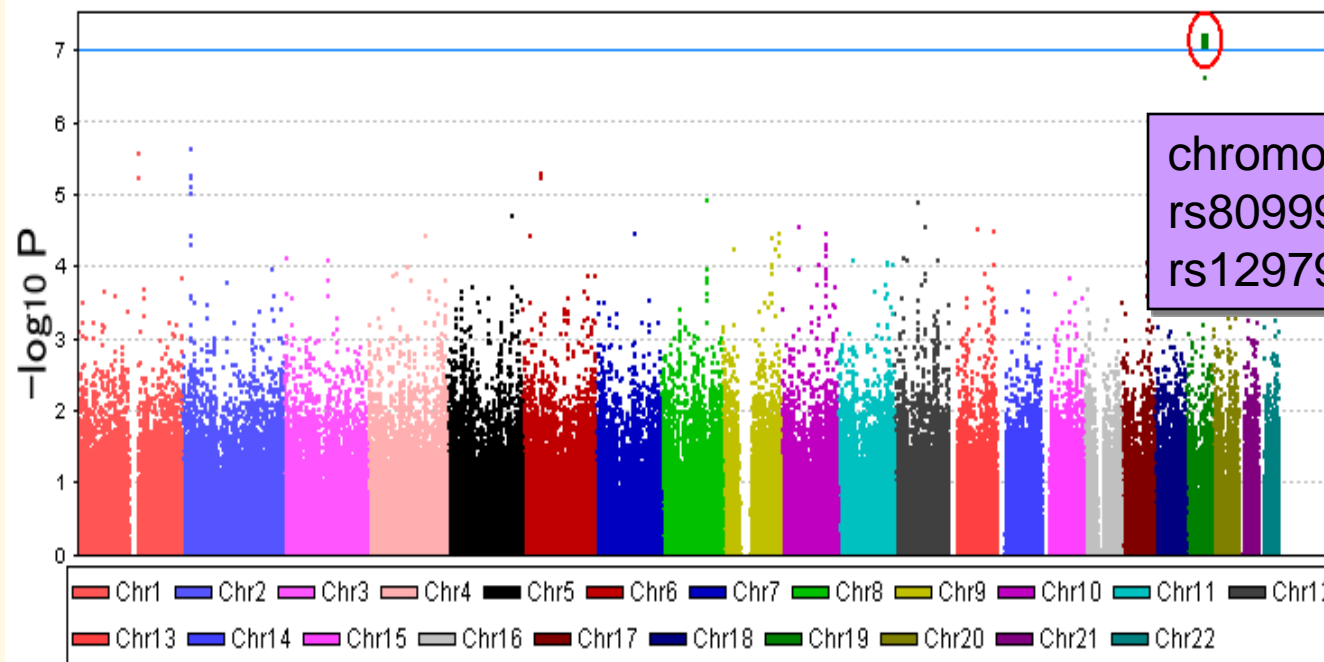
1st stage

510,000 autosomal SNPs

Case: SVR 304

Control: NR 279

by Illumina HumanHap610-Quad Genotyping Chip



chromosome 19

rs8099917 $P=6.6 \times 10^{-8}$

rs12979860 $P=7.3 \times 10^{-8}$

Replication stage

Case: SVR 67

Control: NR 118

by Tanaka et al.

rs8099917 $P=1.9 \times 10^{-3}$

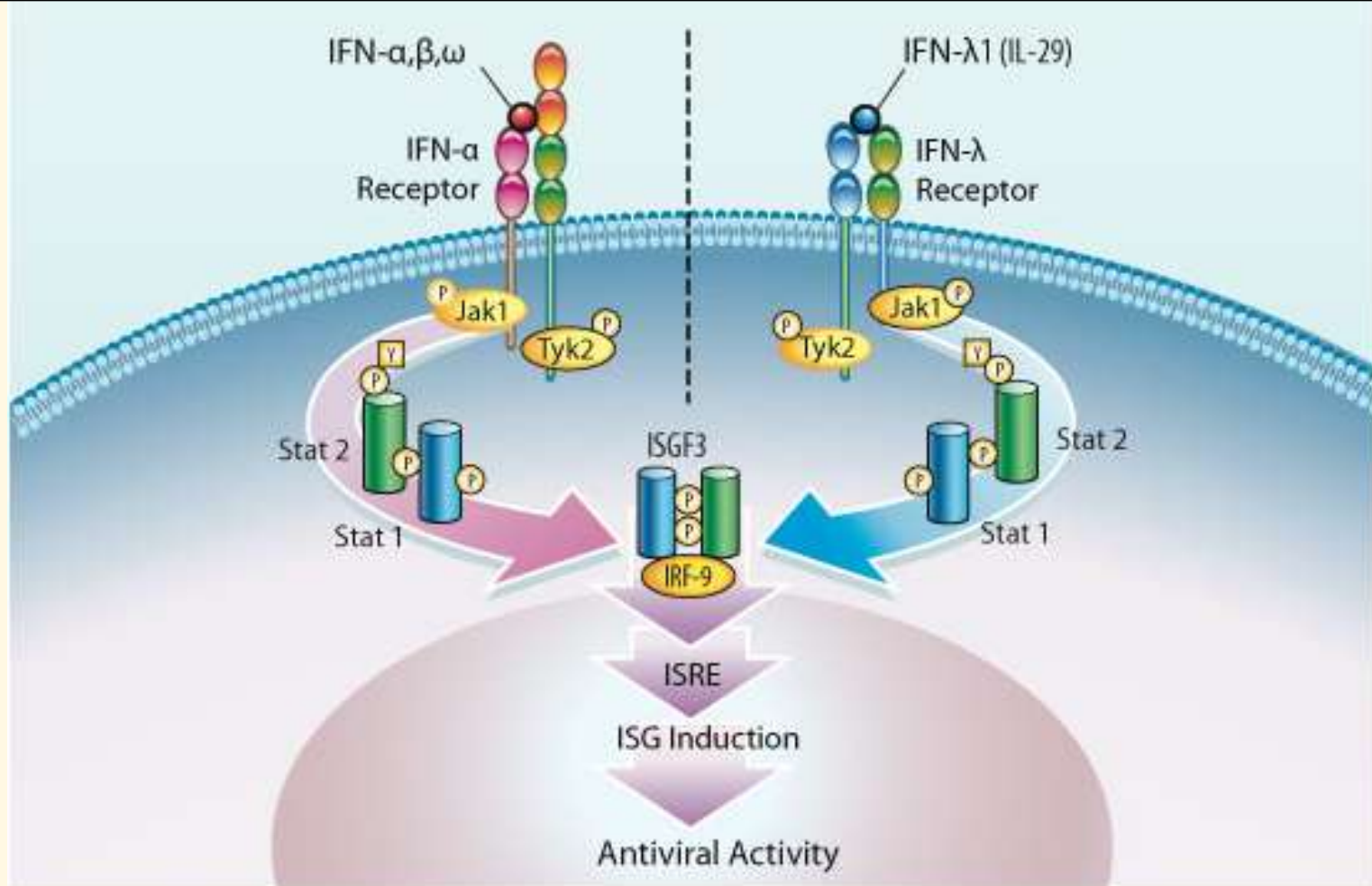
Ge et al. 2009, Tanaka et al. 2009, Suppiah et al.

rs8099917のSNPが
IFNのSVR達成に関与している

IL28=Type III Interferon(IFN λ)

IFN λ 1 = IL-29
IFN λ 2 = IL-28A
IFN λ 3 = IL-28B

located on chromosome 19



IL28B遺伝子

GG

rs8099917 genotypeの頻度

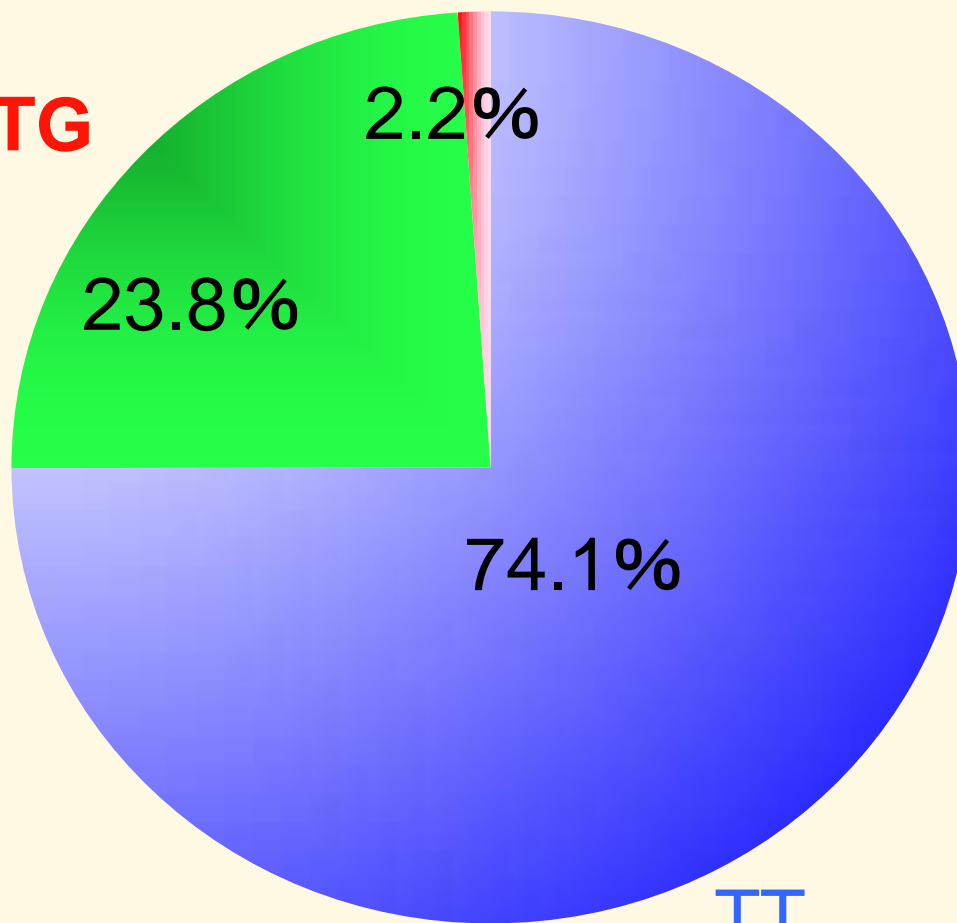
TG

2.2%

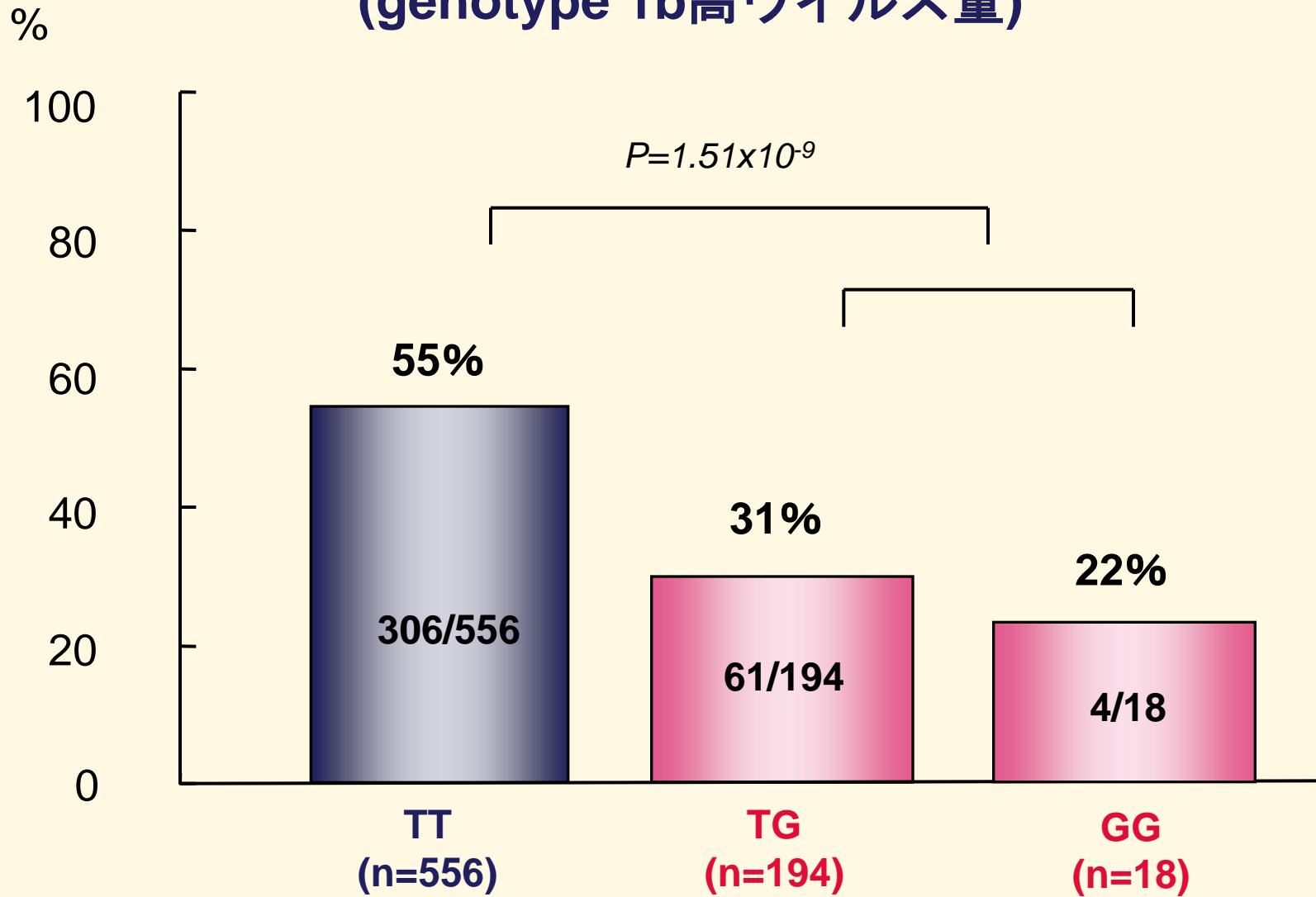
23.8%

74.1%

TT

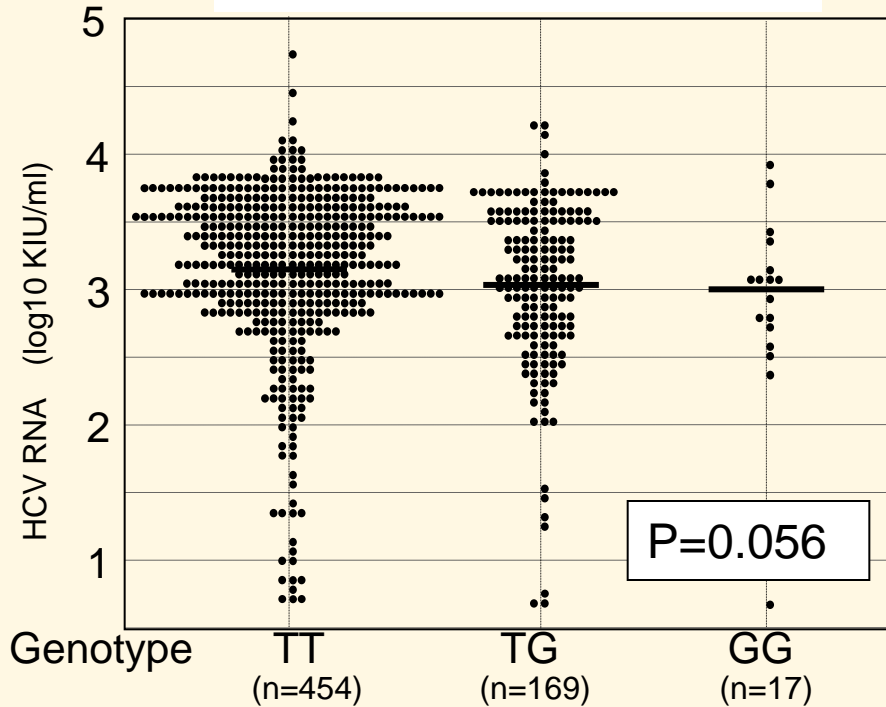


IL-28B (rs809917)genotypeごとにみた PEG/RBV治療のSVR率 (genotype 1b高ウイルス量)



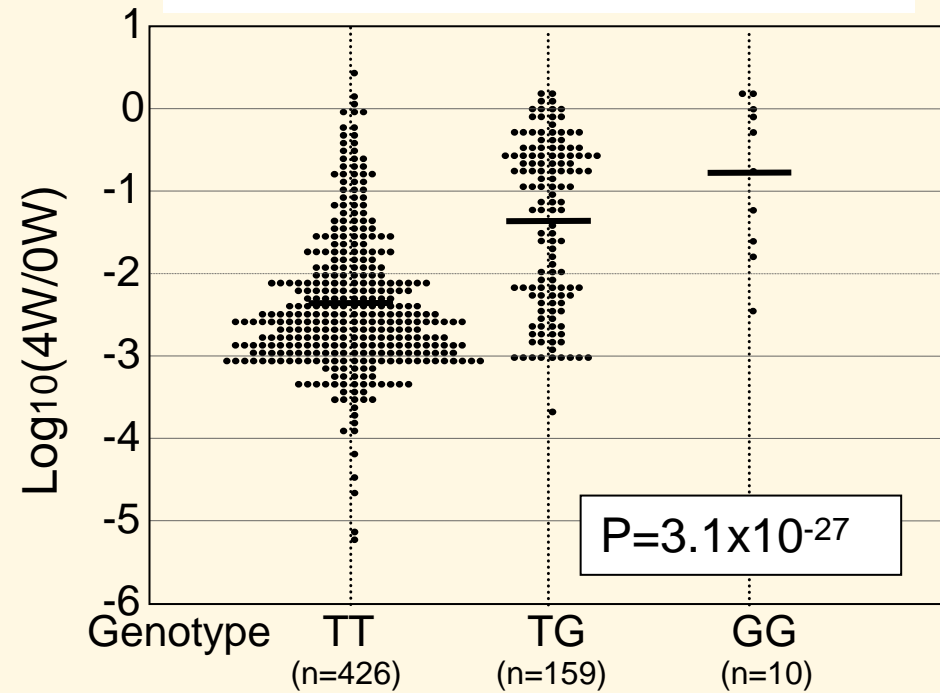
IL-28B genotype別に見たIFN投与初期のウイルス量の変動 genotype 1b症例

治療開始前のHCV RNA量



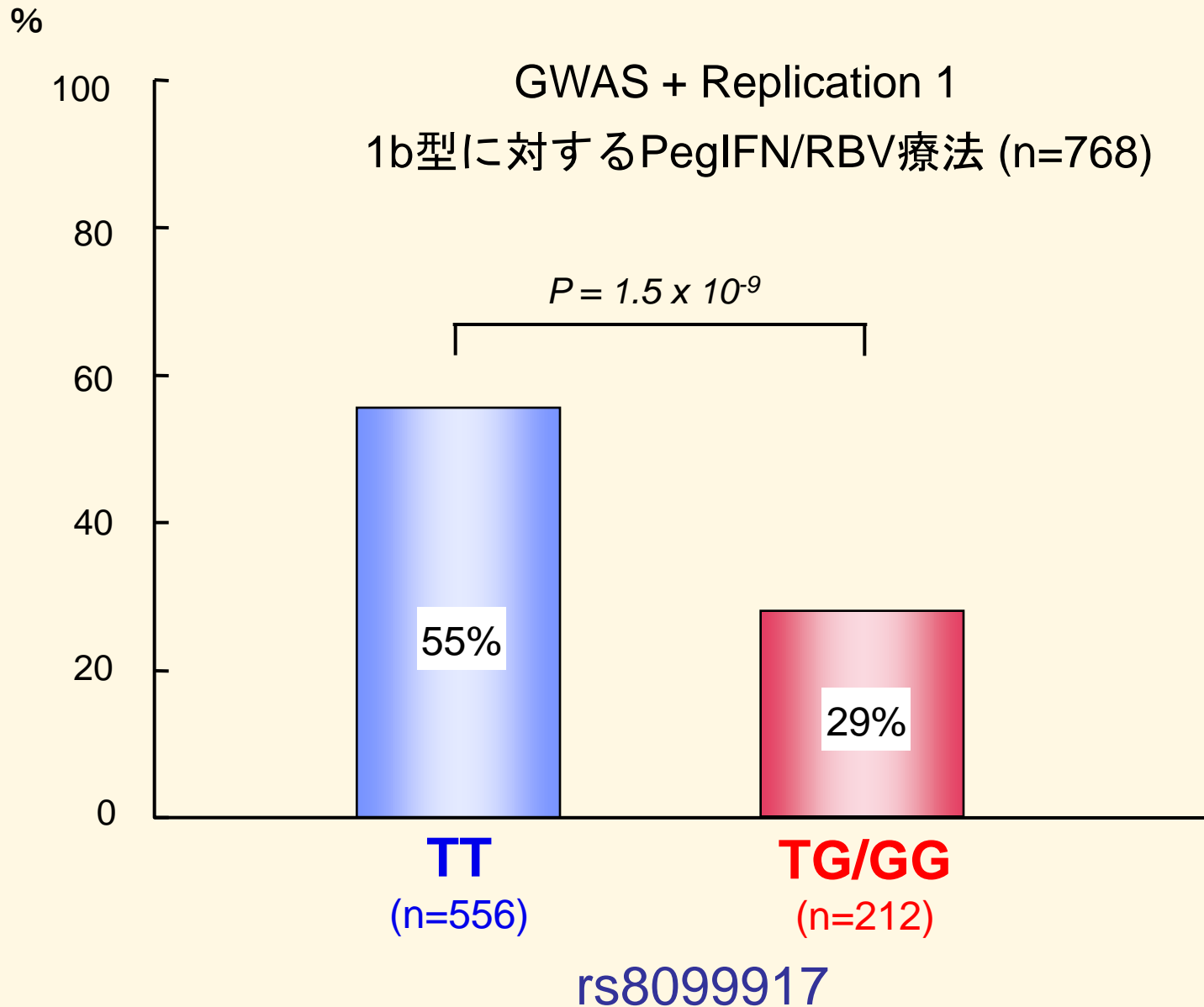
治療開始前の
ウイルス量は同程度

治療開始4週後のウイルス低下量



IL28BがTTの人では
治療後早期にウイルス量が低下

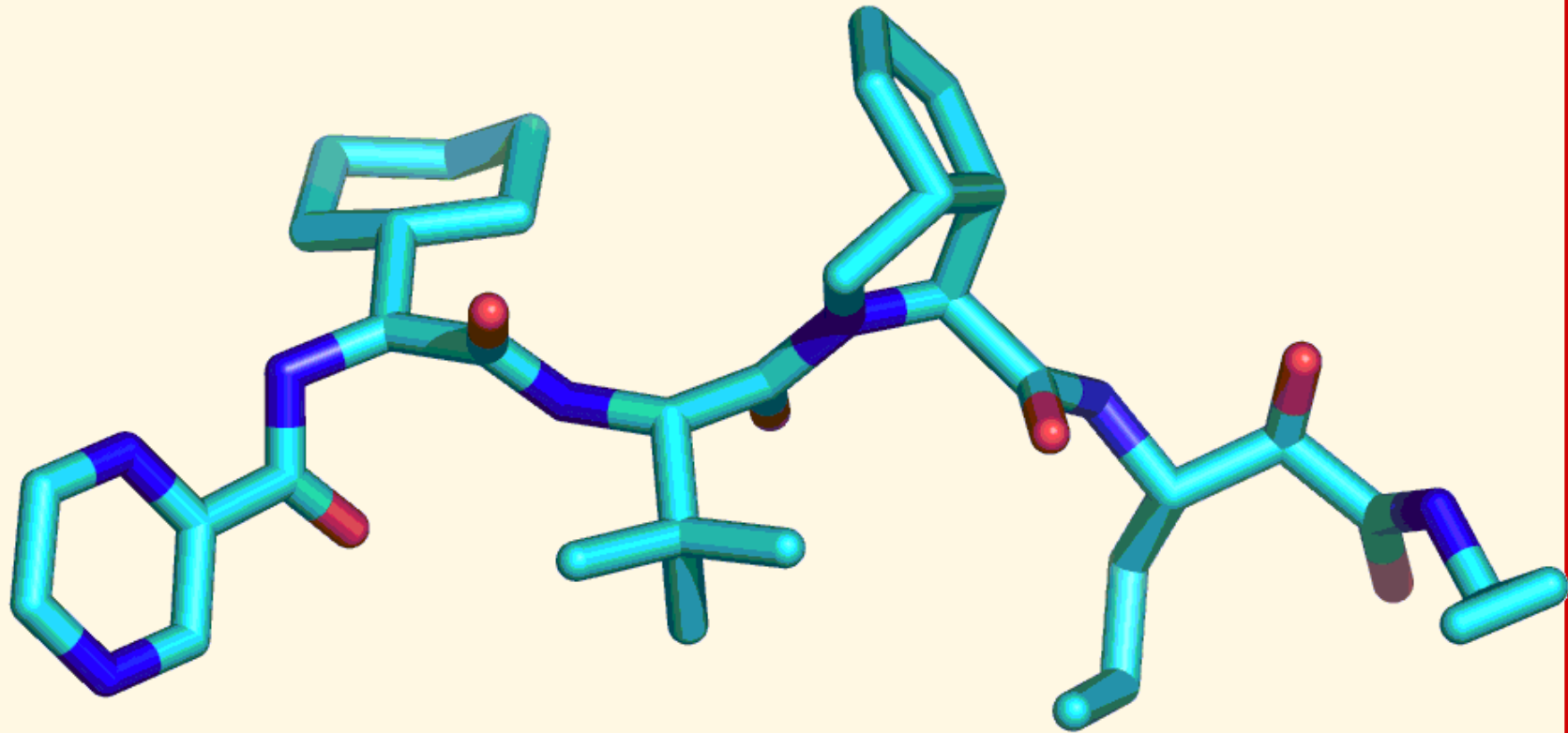
IL28B genotype別のSVR率



テラプレビル

NS3-4A プロテアーゼ阻害剤

プロテアーゼ:タンパク分解(切断)酵素



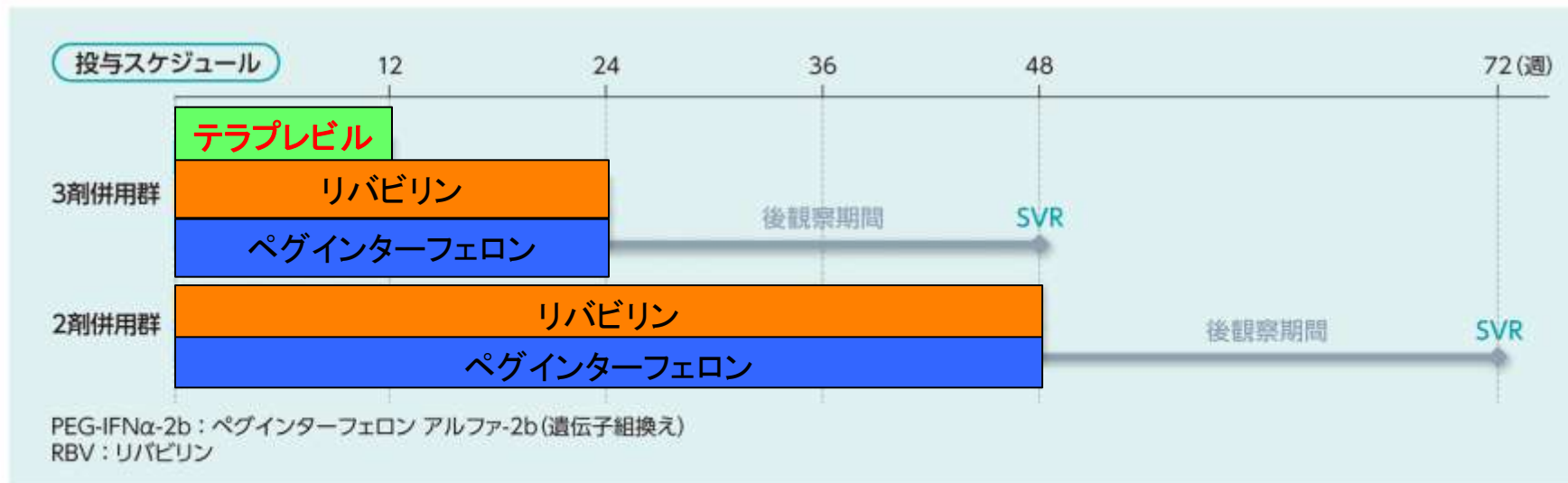
Mol. Wt.: 679.85

ペグインターフェロン+リバビリン+プロテアーゼ阻害剤 3剤併用療法



試験概要

Genotype 1のC型慢性肝炎患者

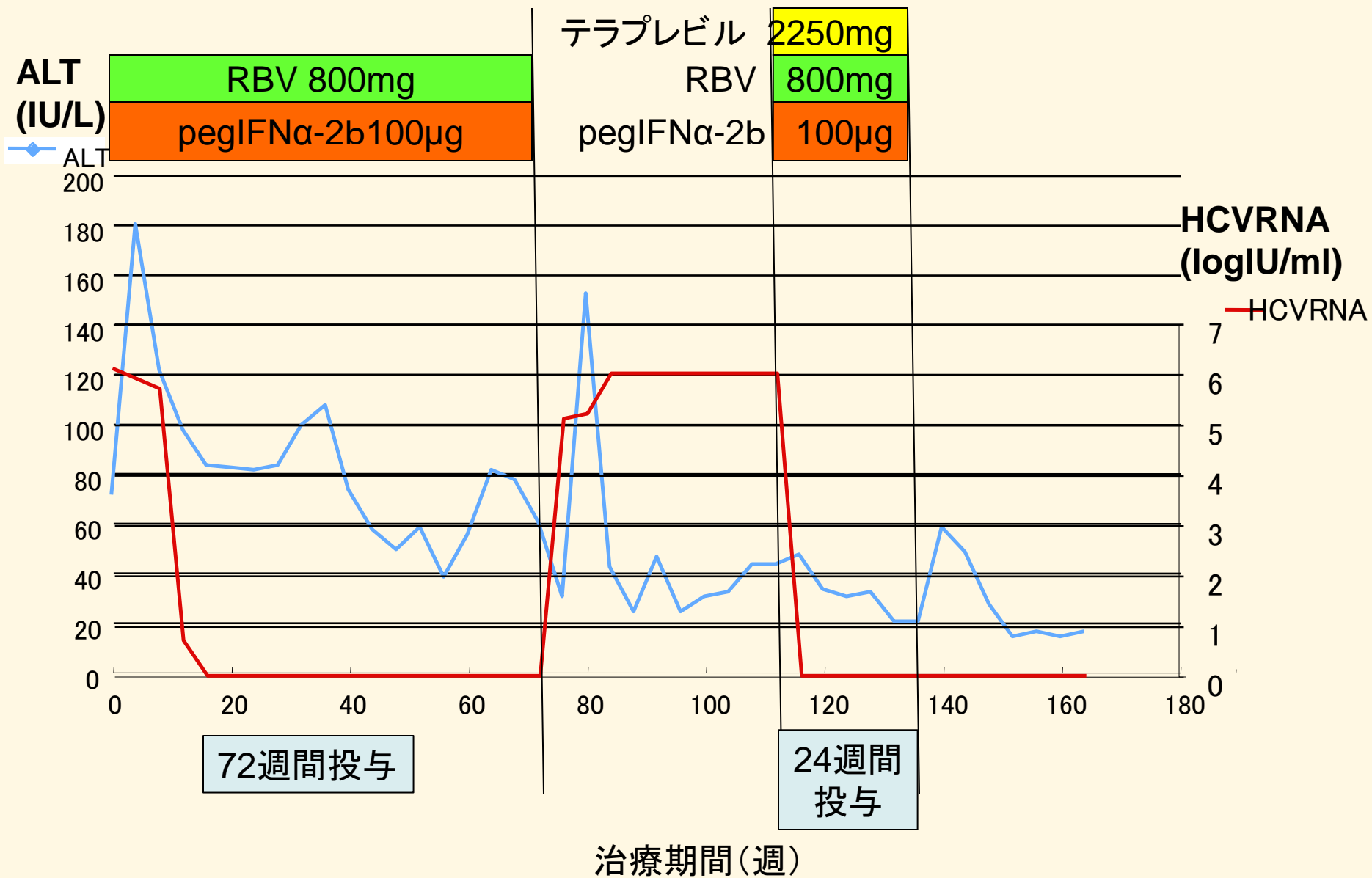


最初の12週間はペグインターフェロン+リバビリン+プロテアーゼ阻害剤の3剤
(注射) (内服薬) (内服薬)

その後はペグインターフェロン+リバビリンの2剤をさらに12週間投与
(注射) (内服薬)

トータル24週間の治療

48才 男性 C型肝炎 genotype1b



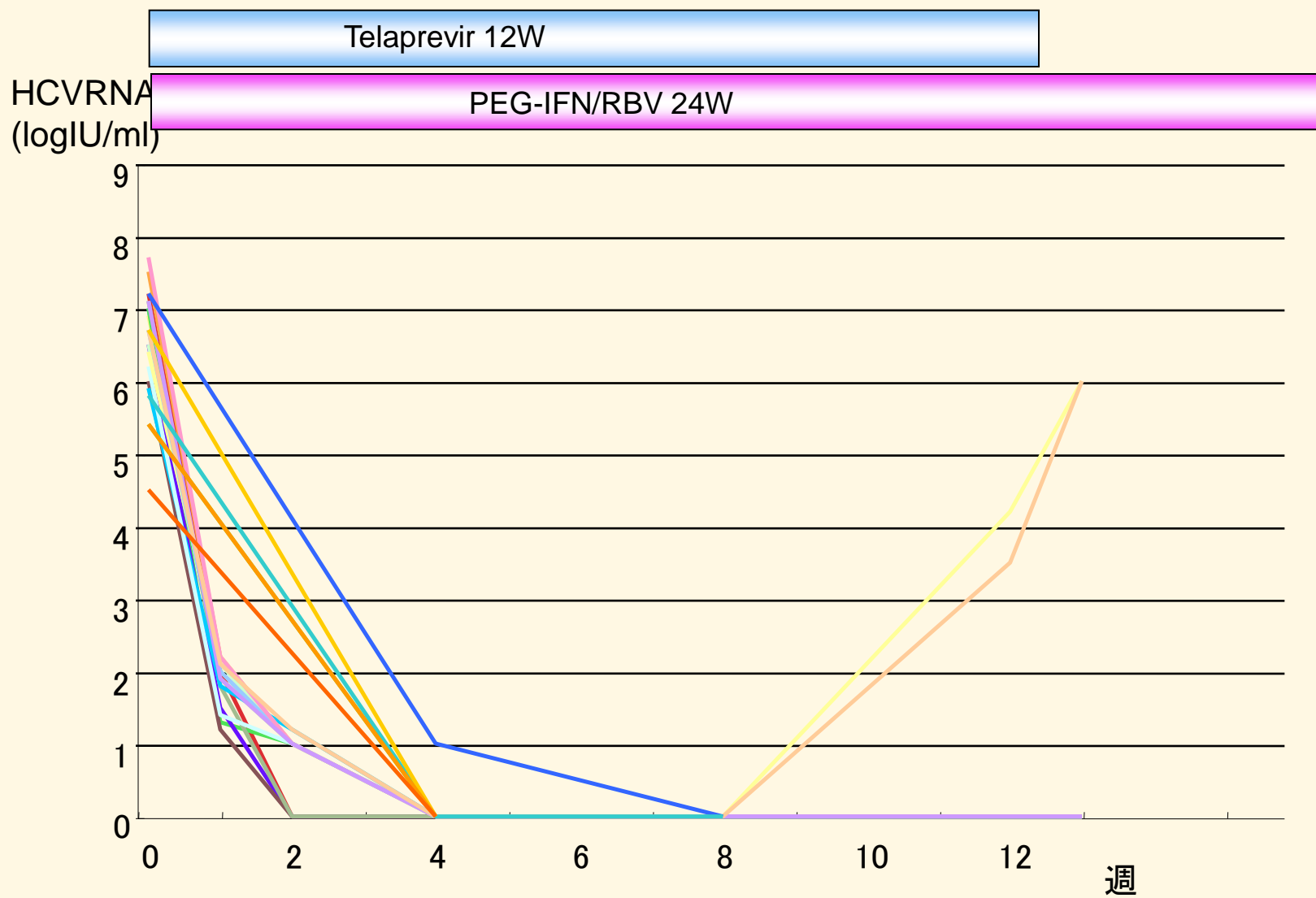
広島大学病院でのテラプレビル+PegIFN- α 2b/RBVの成績

Telaprevir 12W
PegIFN- α 2b/RBV 24W

No.	前	1W	2W	4W	8W	12W	16W	24W	4W	12W	24W	判定
初回治療	1	7.0	1.9	<1.2	8W (Hb)	-	-	-	-	-	-	SVR
	2	7.2	2.0	-	4W (Plt)	-	-	-	-	-	-	中止(SVR) 4/4
	3	6.9	1.9	<1.2	-	-	-	-	-	-	-	SVR
	4	7.0	1.3	<1.2	-	-	-	-	-	-	-	SVR
ペグリバ再燃	5	6.5	1.5	-	8W (Hb)	-	-	-	-	-	-	SVR
	6	7.5	2.2	<1.2	-	-	-	-	-	-	-	SVR
	7	6.0	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	SVR
	8	7.1	1.8	-	-	-	-	-	-	-	-	SVR
	9	5.9	1.8	1.2	-	-	-	-	-	-	-	SVR
	10	6.2	1.4	<1.2	8W (Hb)	-	-	-	-	-	-	SVR
	11	6.5	2.1	<1.2	-	-	-	16W (NE)	-	-	-	SVR
ペグリバ無効	12	6.4	2.2	<1.2	9W (Hb)	4.2	-	-	-	-	-	中止
	13	6.7	2.0	<1.2	11W (Hb)	-	-	-	5.8	6.3	-	再燃
	14	7.7	2.2	<1.2	11W (Hb)	-	-	-	-	-	-	SVR
	15	7.1	1.9	<1.2	-	-	-	-	-	-	-	SVR
	16	6.7	2.1	1.2	10W (Hb)	3.5	-	-	-	-	-	中止

計
13/16
(81%)

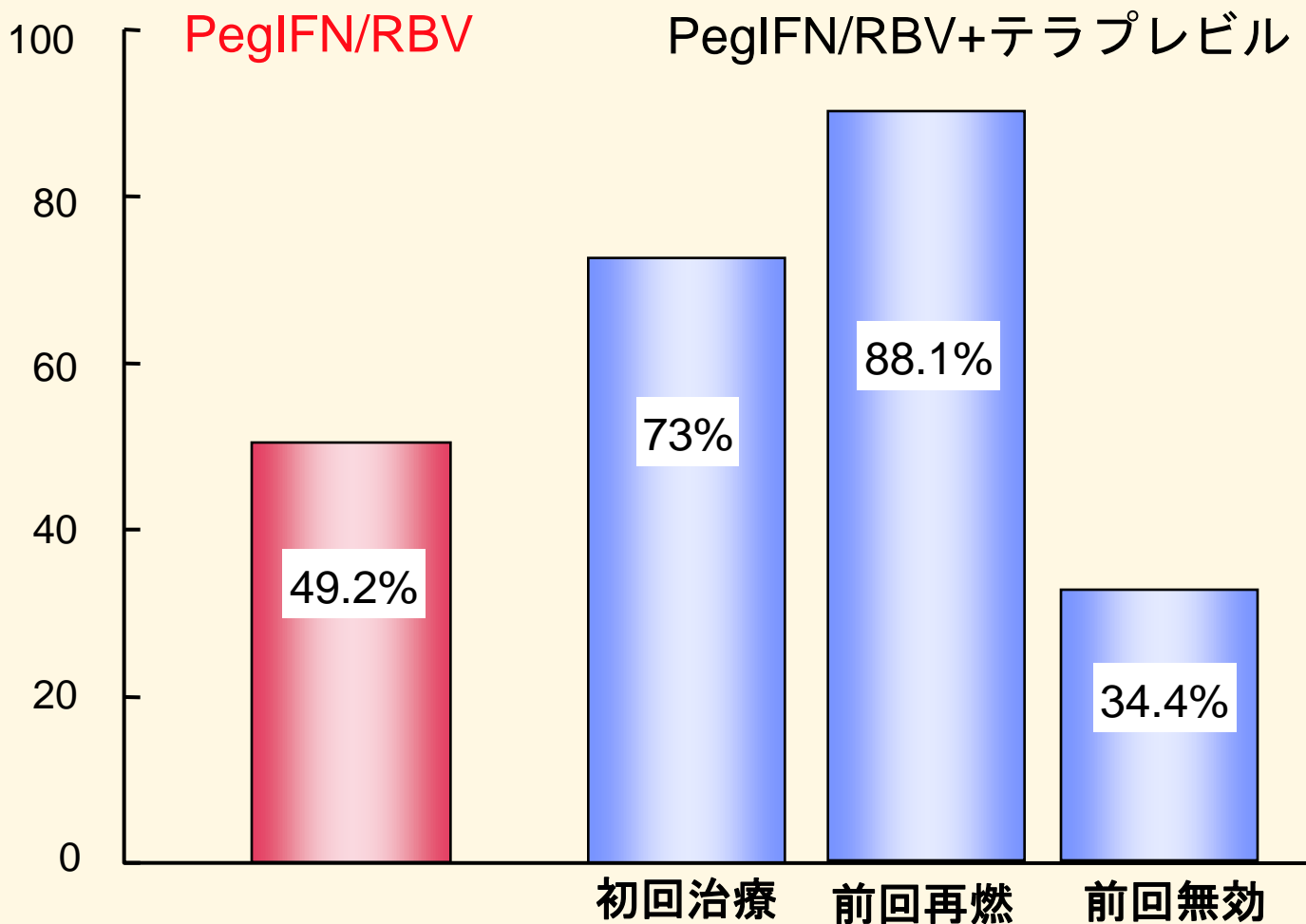
HCVRNAの推移 (含む治験例 n=22)



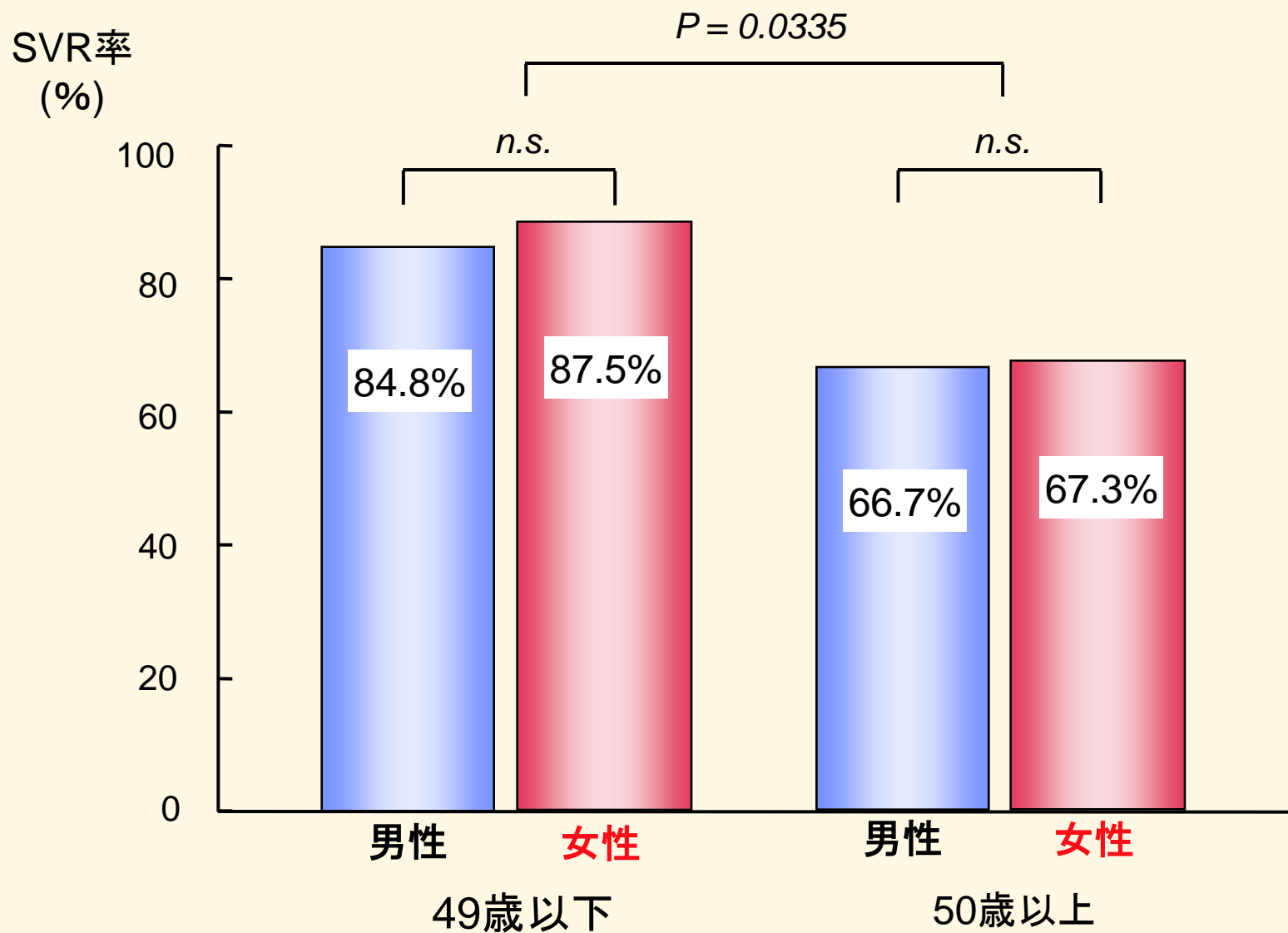
PegIFN/RBV+テラプレビル 臨床治験全国集計

SVR率
(%)

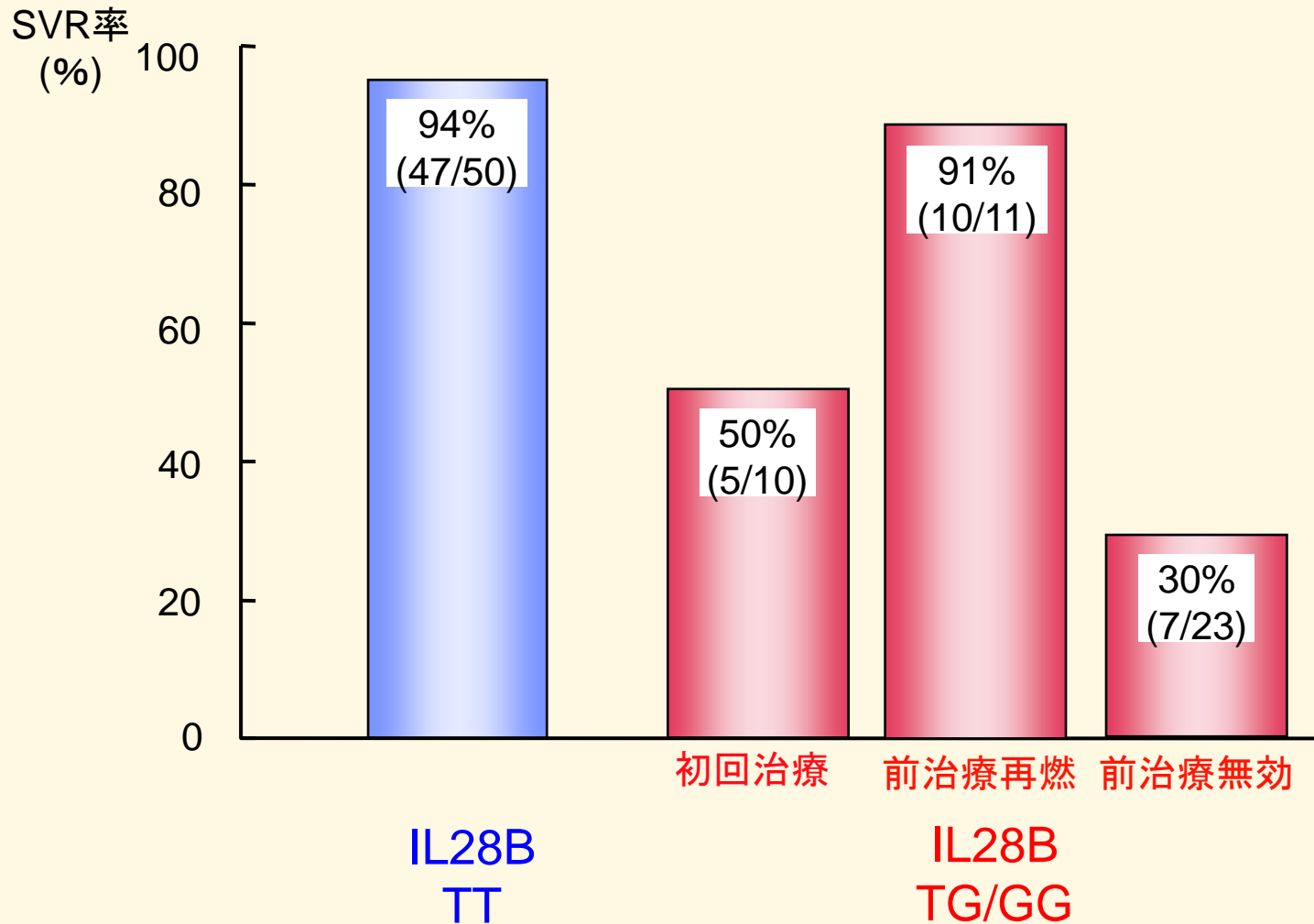
治療期間は24週間



PegIFN/RBV+テラプレビル 臨床治験全国集計



IL28B別の3剤併用療法のSVR率

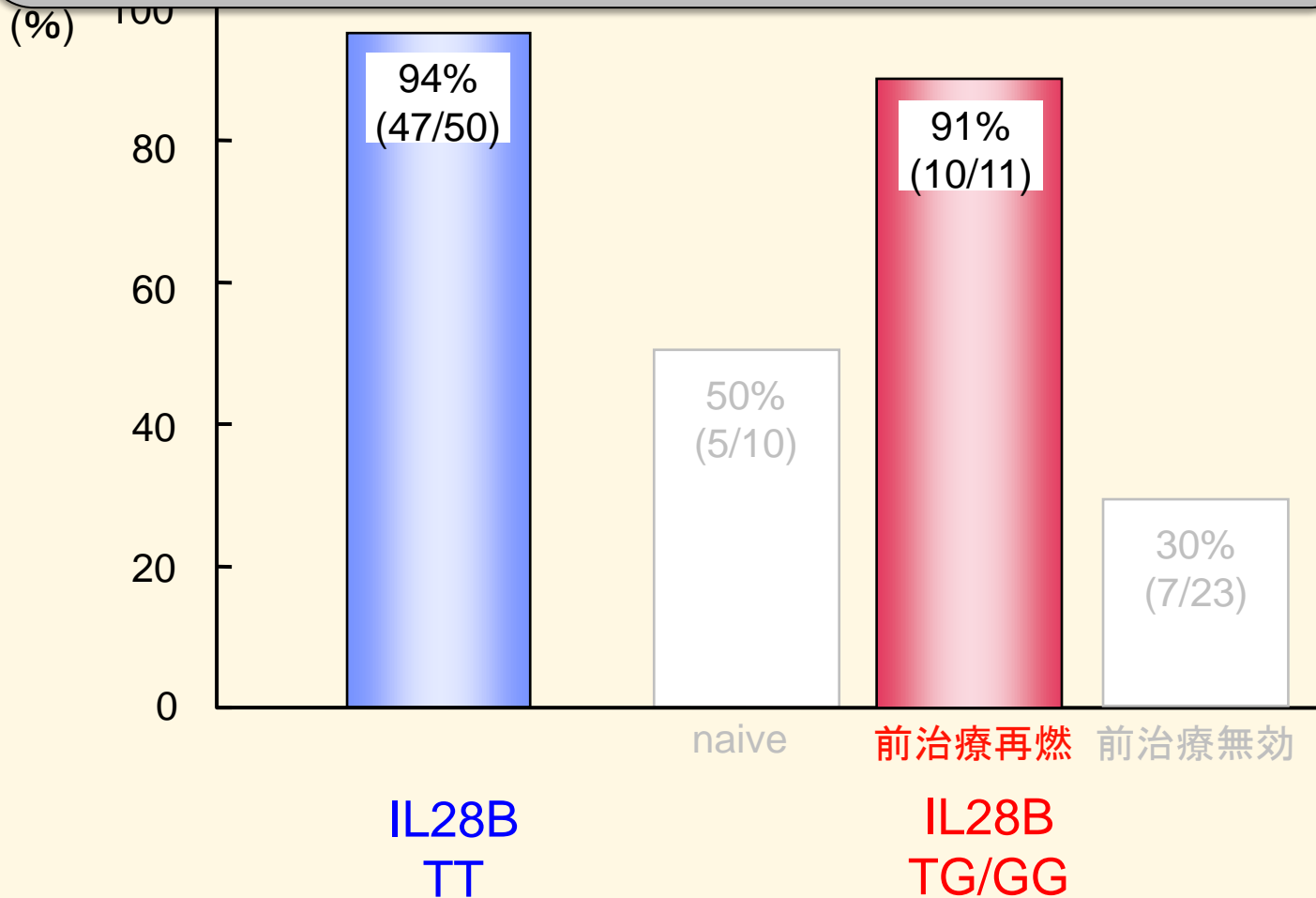


IL28B TTの症例

IL28B TG/GGで前回治療で、一度でもHCV RNAが陰性した症例



3剤併用療法でほとんどSVRとなる



皮膚障害



3剤併用療法において、皮膚障害が高頻度(85.8%)*に認められています。

※ 皮膚障害は有害事象を集計

症状

皮膚障害として発疹、薬疹、注射部位紅斑、紅斑、湿疹、中毒性皮疹、多形紅斑などが認められています。また、注意すべき重篤な皮膚障害として、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(1%未満)、薬剤性過敏症症候群(1%未満)が認められています。これら皮膚障害の80%以上がそう痒をともなっていました。

〈国内第Ⅲ相臨床試験の3剤併用療法において発現した皮膚障害の特徴〉

- ①重症度が比較的高い
- ②発現時期が早い
- ③罹患面積が広い
- ④発熱やリンパ節腫脹などの全身症状をともなう
- ⑤標的病変、紫斑及び膿疱をともなう事象が認められる
- ⑥粘膜病変や表皮剥離をともなう重症薬疹(生命を脅かす、または後遺症を残す薬疹)が認められる

Telaprevirを中止した皮膚症状



①

SJS (グレード3):SVR



②

多形紅斑 (グレード3):再燃



③

中毒性皮疹 (グレード2):SVR



④

薬疹 (グレード2):SVR

- ① 3剤中止(44日目):体表面積50%超、紅斑、粘膜の潰瘍・びらん、表皮剥離、結膜発赤、発熱39.3℃、リンパ節腫脹
- ② 3剤中止(T:9日目、PR:15日目):体表面積50%以下、多発性・びまん性、紅斑、発熱37.2℃
- ③ Telaprevir中止・PR休薬(36日目):体表面積50%以下、多発性・びまん性
- ④ Telaprevir中止・PR休薬(44日目):体表面積50%以下、多発性・びまん性、紅斑、丘疹皮膚症状報告書より)

Stevens-Johnson症候群 (SJS)=皮膚粘膜眼症候群

皮膚, 粘膜の過敏症である多形紅斑の一種
原因は薬剤の副作用, ウイルス感染, 悪性腫瘍など
どの薬剤がSJSの原因になるかはわからない, SJSが報告された
薬剤は1000種類以上

紅斑, 水疱, びらんが皮膚や粘膜の大部分に表れ, 高熱, 悪心を
伴う. 目にも症状が現れ失明することもあり, 目に後遺症が残りうる

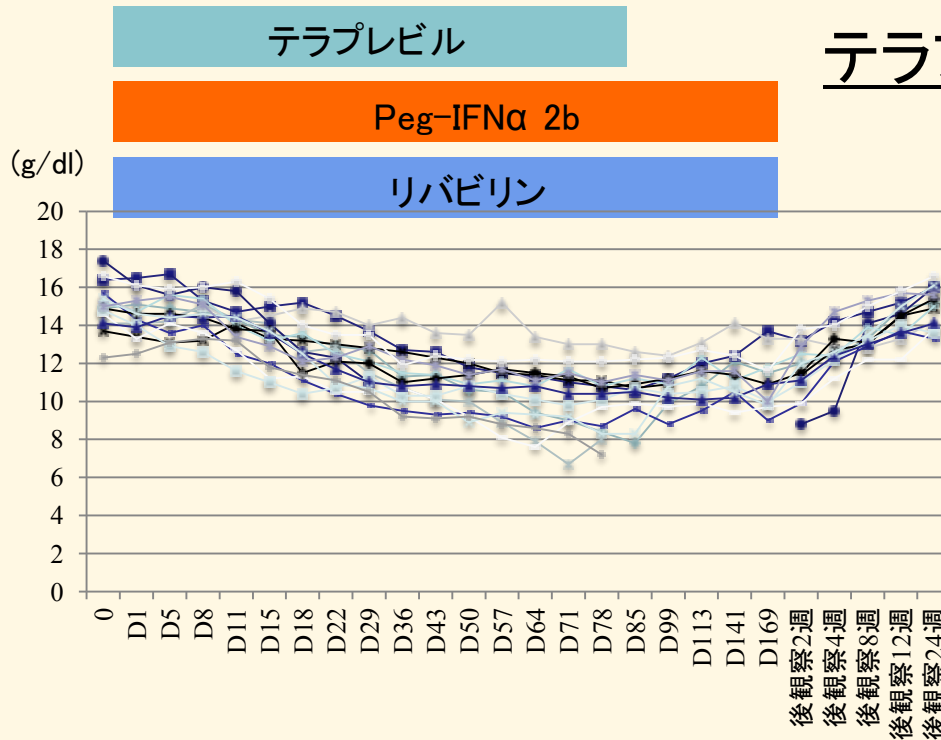
中毒性表皮壊死症 (TEN)=Lyell's (ライエル)症候群

皮膚, 粘膜の過敏症の一種
原因は大部分が薬剤の副作用
どの薬剤がTENの原因になるかわからない

- 皮膚の大部分が広範囲に及ぶ紅斑になり, 2度の熱傷と同程度の水疱を伴う
- 発熱とともに急激に発症する
- しばしば口腔粘膜や結膜にもびらんを生じる
- 指頭による摩擦を加えると表皮剥離を起こす
- 非常に重篤で死に至ることもある

→いずれの疾患もすぐに入院(ICUの場合有り)加療が必要である.

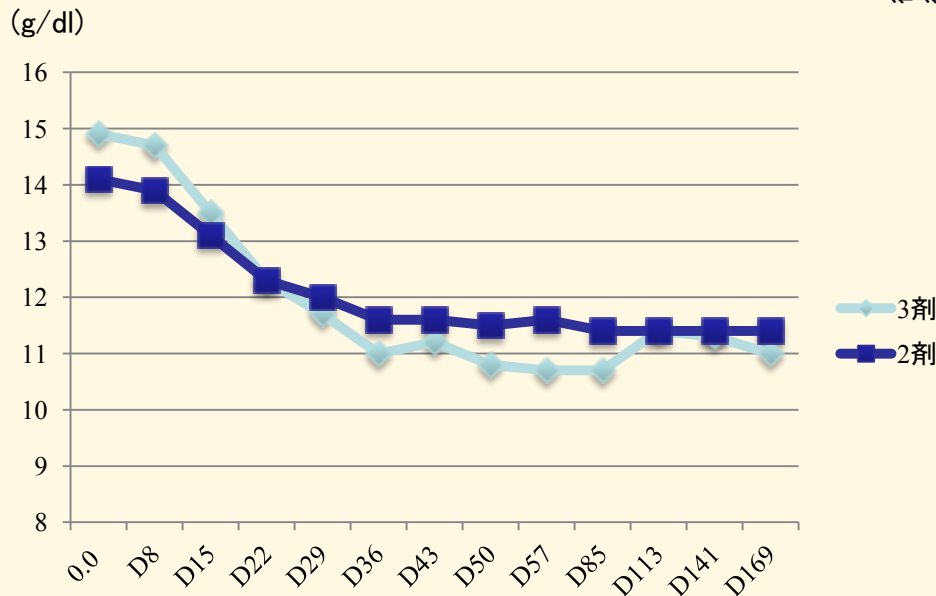
テラプレビル, リバビリンによる貧血



Hb値の経過

特徴

- 4週目で平均3.2g/dl低下
- 8.5g/dlのため中止例は5例(16例中)

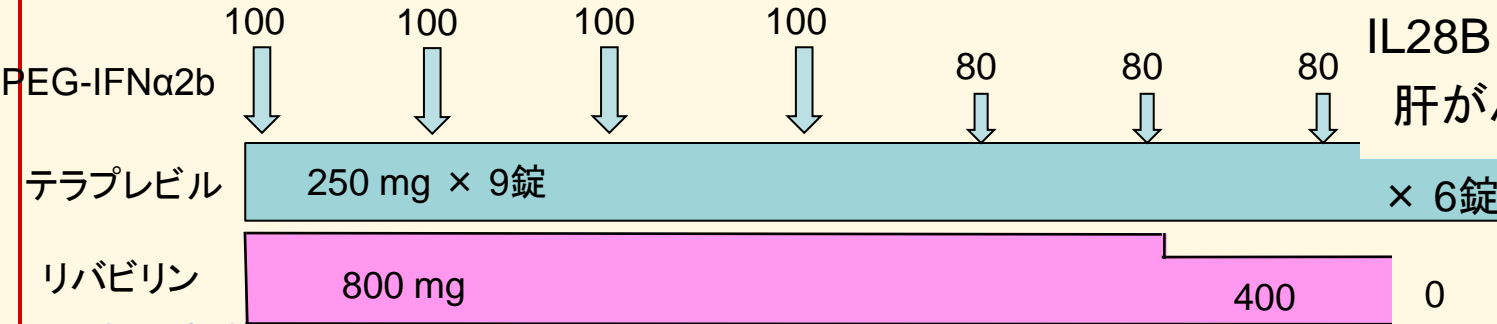


3剤は2剤よりおよそ1.0g/dl低下する

著明な腎機能障害を生じた症例

71歳, 男性, C-CH (1b)

IL28B TT, ITPA CA
肝がん根治後

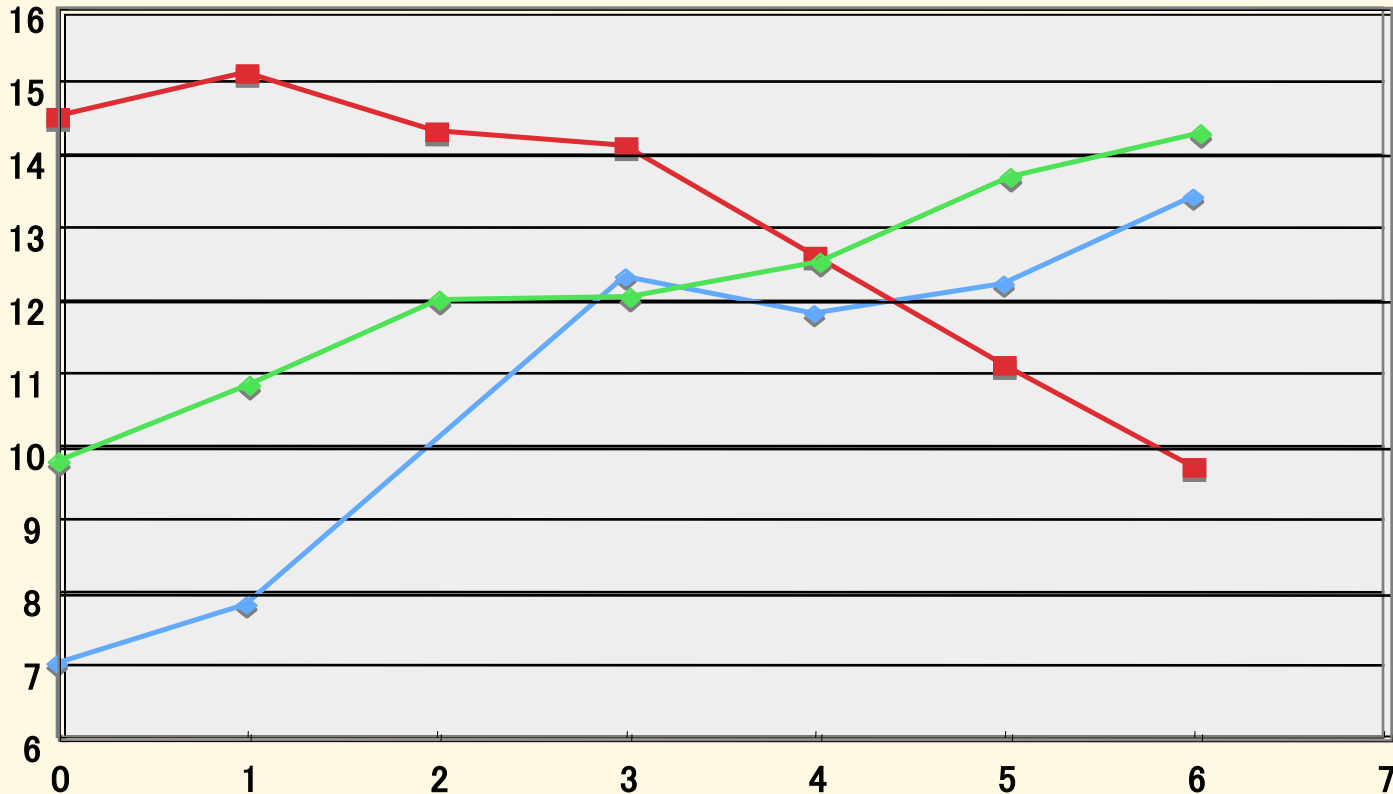


UA (mg/dl)
Hb (g/dl)

食欲低下

補液 500ml/日

Cr (mg/dl)



UA
Hb
Cr

テラビック錠の服用時の注意

薬の効果を最大限に引き出すためには、「規則正しく服用する」ことが大切です。

- ① テラビック錠は食後に服用しないとうまく吸収されないので、**食後2時間以内**に服用してください。
- ② 朝、昼、夕の食後に服用しづらい場合は、軽食を取った後に服用してください。
- ③ 食事が取れなかったり、食事が不規則になった場合でも、テラビック錠は**時間通りに服用**してください。
その際は、何か少しでも食べ物(軽食)を取ってから、服用するようにしてください。
- ④ テラビック錠のアルミ袋は服用するまで開封しないでください。
- ⑤ テラビック錠は高温を避けて保管し、特に開封後は、湿気の高いところや強い光のところに置いたままにしないでください。



飲み方の例



◆万が一、飲み忘れてしまったら…

決めた時間に飲み忘れてしまったら、4時間以内であればテラビック錠を服用してください。その際は、軽食を取った後に服用してください。4時間以上過ぎていた場合は、その回のテラビック錠は服用せず、次回の分から決めた時間に服用してください。(その際、薬は1回分のみ服用してください)

将来的な治療

PegIFN+リバビリン+第2世代プロテアーゼ阻害剤

PegIFN+リバビリン+NS5A阻害剤

PegIFN+リバビリン+ポリメラーゼ阻害剤

IFN- λ

IFN- α レセプターは、ヒトの体細胞のほぼすべてに発現.

IFN- λ レセプターは、一部の細胞のみ(骨髄細胞にはなし)

IFNおよびRBV製剤を使用しない治療

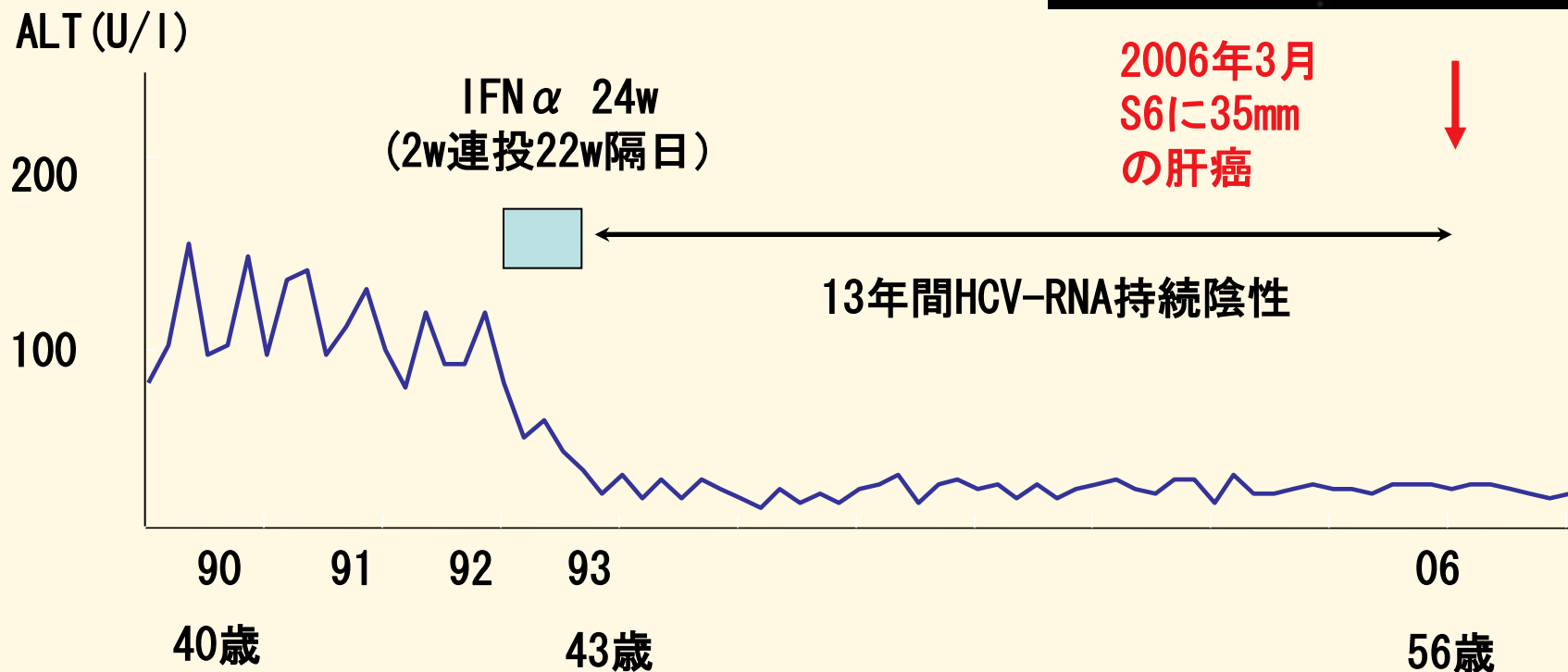
プロテアーゼ阻害剤	}	2剤あるいは3剤併用 (DAA combination)
NS5A阻害剤		
RNAポリメラーゼ阻害剤		

IFN治療にてHCV消失後、13年目に肝癌の発症を認めた症例

N. K. 男 92年会社検診にて
HCV抗体陽性を指摘される



2006年3月
S6に35mm
の肝癌



SVR後は発癌のリスクは明らかに下がるがゼロではない

**SVR達成後も、肝がん早期発見のために半年に1度は、
腹部エコー、CTなどの
画像診断と血液検査（生化学、腫瘍マーカーなど）を!!**