

第 22 回 H A B 研究機構市民公開シンポジウム

「C 型肝炎 – 治療の現状と展望」

日時：2013 年 5 月 18 日（土）13:30 ～ 16:00

会場：昭和大学 上條講堂

座長：深尾 立（千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）

豊島 聰（日本薬剤師研修センター・武蔵野大学大学院）

開会の挨拶	2
深尾 立 （千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）	
肝臓病を克服する	5
井廻 道夫 先生 （新百合ヶ丘総合病院消化器・肝臓病研究所所長）	
C 型肝炎の最新の治療	43
林 紀夫 先生 （関西労災病院院長）	
総合討論	89
あとがき	107
岡 希太郎 （東京薬科大学名誉教授）	

今日は井廻先生と林先生という、お二人とも肝臓に関する日本の代表的な研究者でいらっしゃいます。井廻先生は東日本の第一人者、林先生は西日本の第一人者です。日本の二人の巨頭が一堂に会してお話しになる、素晴らしいまたとない機会です。ぜひ皆さん方にお勉強していただきたいと思ひます。これをもちまして、私のご挨拶とさせていただきます。

叢書の目的

HAB 研究機構では身近な病気を主題に取り上げ、実際に治療や予防に当たっている医師や薬剤師、そして製薬企業で治療薬の開発を行っている研究者からご講演を頂く「市民公開シンポジウム」を開催しております。市民公開シンポジウムと本叢書を通じて、医療や医薬品開発研究の現状をご理解頂ければ幸いです。

そして、今日までにさまざまな薬が創り出されてきましたが、癌や糖尿病、認知症など、特効薬の創製が待たれる難病も数多くあります。従来の医薬品の開発方法では特効薬が作れなかった病気が、難病として残ったとも言えます。新しい医薬品の創製に、ヒトの組織や細胞がいかに貴重であり不可欠であるかをご理解して頂きまして、市民レベルで協力していくことの必要性を考えて頂ければ幸いです。

sample



肝臓病を克服する

井廻 道夫 先生

(新百合ヶ丘総合病院消化器・肝臓病研究所所長)

略歴

- 1972年 東京大学医学部卒業
- 同年 東京大学医学部附属病院内科研修医
- 1974年 東京大学医学部第三内科
- 1980年 筑波大学臨床医学系講師 (消化器内科)
- 1984年 東京大学医学部第三内科助手
- 1988年 東京大学医学部第三内科講師
- 1991年 東京大学医学部第三内科助教授
- 1993年 自治医科大学消化器内科教授
- 1998年 自治医科大学大宮医療センター教授
- 2003年 昭和大学医学部第二内科教授
- 2008年 昭和大学医学部内科消化器内科学部門教授
- 2012年 新百合ヶ丘総合病院消化器・肝臓病研究所所長
- 現在に至る

学会活動

日本肝臓学会 (前理事長、理事)、日本消化器病学会 (元理事、財団評議員)、日本内科学会 (元理事、功労会員)、日本癌学会 (評議員)

公的委員

厚生労働省医道審議会委員、厚生労働省医師試験委員 (元委員長)、厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員、文部科学省科学技術政策研究所科学技術動向研究センター専門調査委員

司会者：それでは、肝臓病の克服というテーマで、井廻道夫先生にお話しいただきます。

井廻先生は現在、新百合ヶ丘総合病院 消化器・肝臓病研究所の所長を務めていらっしゃいますけれども、昨年までは、この昭和大学病院の消化器内科学部門の教授をなさっていらっしゃいました。要旨にご略歴が詳しく書いてありますので簡単に申し上げますけれども、1972年に東京大学医学部を卒業されて、1980年に筑波大学の講師をされていました。筑波大学に先生がいらっしゃったときに、私も筑波大学の消化器外科の講師として一緒に仕事をさせていただいたことがございます。

その後、東京大学に移られて、自治医科大学の教授、そして昭和大学の教授になられて、昨年、定年でお辞めになって現在は新百合ヶ丘総合病院でご活躍でございます。

先生は、日本肝臓学会の理事長など、いろんな役職をお務めでございます。また、厚労省の医師国家試験の委員長、そういった多くの公的な、重要な役職を務めていらっしゃいました。先ほど申し上げましたように、日本全体を代表するといわれています、大変有名な先生でございます。井廻先生、どうぞよろしくお願いいたします。

平成25年5月18日
第22回HAB研究機構市民公開シンポジウム
「C型肝炎 治療の現状と展望」

肝臓病を克服する

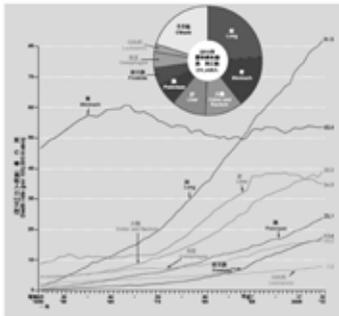
新百合ヶ丘総合病院
消化器・肝臓病研究所
井廻 道夫

ただいまご紹介にあずかりました井廻でございます。深尾先生、過分なご紹介をありがとうございました。かつては深尾先生と一緒にお仕事をさせていただきまして、今日は本当に懐かしい気持ちでいっぱいです。

今日の主題はC型肝炎。いまどどん薬も開発されて、新しい治療法が出てきています。その現状と展望ということで、C型肝炎の治療に関することが主体ですが、これは林先生にお願いし、私のほうは、そのほかの肝疾患も含めて、肝臓病全体の overview をしたいと思います。

< 部位別にみたがんの死亡率の年次推移 (男) >

部位別にみたがんの死亡率の年次推移(男)



これは厚労省の人口動態統計から求めたものです。

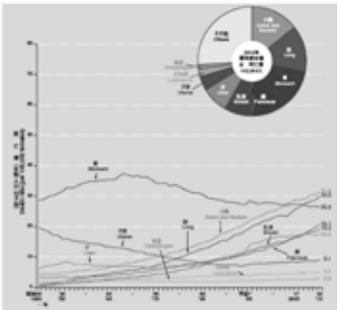
肝臓病の一番大きな問題というのは、やはり肝臓癌、肝臓癌を撲滅するのが、日本肝臓学会の大きな目標の一つであるわけです。

ここに示しますように、肝臓癌は 2002、2003 年ぐらいまではどんどん増えてきていました。その後プラトーに達して、いまは少し減少気味になりましたが、かつては男性の死亡の第 3 位を示していました。いま現在は、日本では年間 120 万人ぐらいの死亡者がありますが、その約 3 分の 1 の 40 万人が癌死ということになっています。そのうちの約 3.5 万人が肝臓癌で亡くなっています。

肝臓癌による死亡の減少に関しては、輸血製剤のチェック、あるいは C 型肝炎治療法の進歩、あるいは B 型肝炎が減ってきたなど、いろいろなことでこういう良い傾向が出ているわけですが、まだまだ肝臓癌は多く、積極的にこれを治療しないといけない、あるいは発癌を予防しなければいけないということで、大多数の肝臓癌の原因である C 型肝炎の治療は非常に重要です。

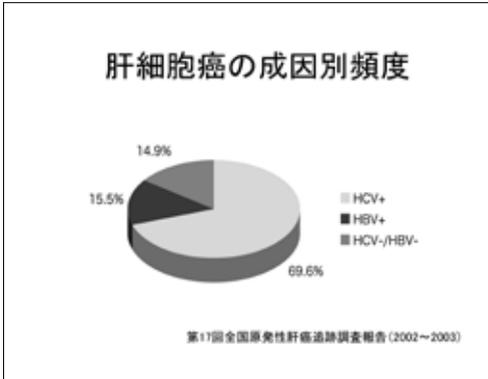
<部位別にみたがんの死亡率の年次推移（女）>

部位別にみたがんの死亡率の年次推移（女）



肝臓癌はもともと 3 対 1 とか、4 対 1 ぐらいで男性に多い癌ですが、男性の肝臓癌死が減少傾向にあるのに対して、女性はいま第 6 位で、少しずつ増えていきます。そのため、男性と女性の比が 2 対 1 ぐらいです。

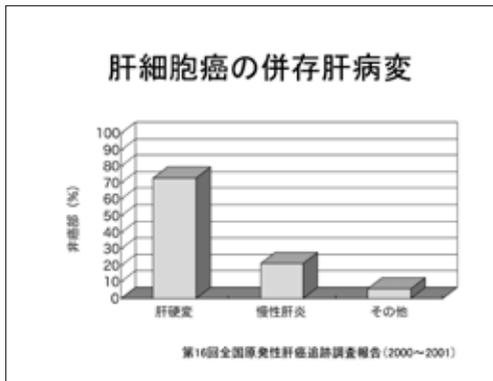
<肝細胞癌の成因別頻度>



これは、ちょっと古い統計になりますが、肝臓癌の原因はどのようなものかというのを分けてみますと、C型肝炎が約70%、B型肝炎が15%ぐらい、それ以外のものが15%ぐらいになります。

ただ、ごく最近のデータでは、C型肝炎の治療法の進歩、あるいは予防法の進歩などで肝炎ウイルスが原因の肝臓癌は少なくなってきていて、それ以外の部分が20%を超えるぐらいの勢いになっています。C型肝炎あるいはB型肝炎がいずれは克服されるとしても、それ以外のものがやはりわれわれの治療の対象として、あるいは予防の対象として残ってくるだろうと考えられます。

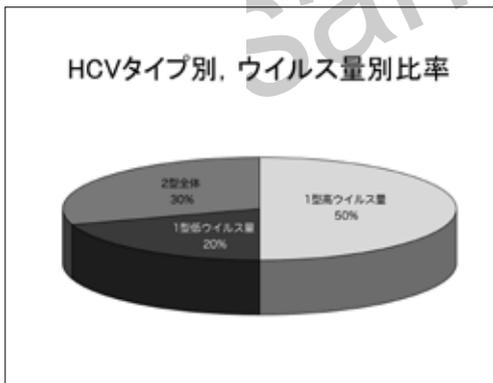
＜肝細胞癌の併存肝病変＞



この肝細胞癌の重要な点は慢性肝炎、あるいは肝硬変、要するに、肝炎が進展していくその過程で癌ができてくるということで、この慢性肝炎を、慢性の感染をどうやって抑えるか、あるいは新たな感染

を予防するかということが非常に重要になります。

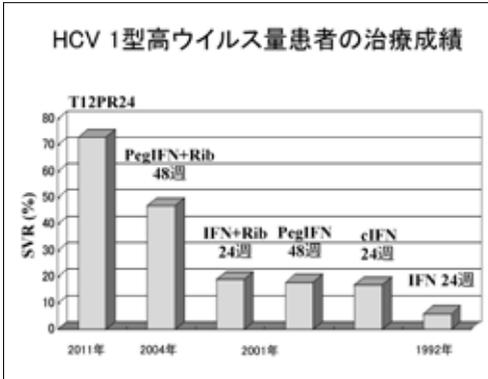
＜HCV タイプ別、ウイルス量別比率＞



これはC型肝炎に関し
てですが、いま日本では主
に1型と2型、2つの型
があります。実は、1型の
低ウイルス量や2型とい
うのは、インターフェロン
単独でもかなりよく治っ
たのですけれど、1型の高ウ

イルス量はなかなか治りませんでした。

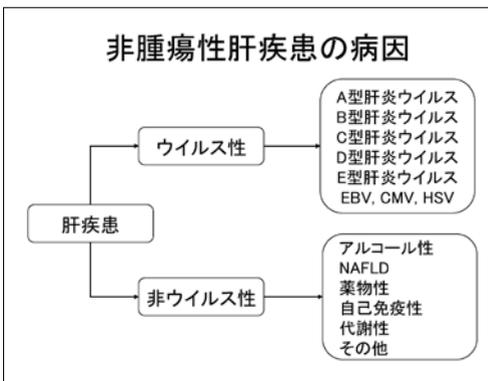
< HCV 1 型高ウイルス量患者の治療成績 >



1992年にインターフェロン単剤での24週治療が導入されたときは、この1型高ウイルス量の方は5%ぐらいしか治らなかった。ところが、新しい治療法の開発でいまや70%以上が治るようになりました。

ただ、このインターフェロンは副作用がかなりあります。後で林先生が、こういう副作用もほとんどなくて、100%近くC型肝炎が治癒できる治療法が登場するということをお話しになると思います。

< 非腫瘍性肝疾患の病因 >



慢性肝疾患の終末が肝癌で、われわれの使命は肝癌の発癌を抑えるということからいいますと、この慢性肝炎を来すような疾患をどう予防し、治療していくか、というのが非常に

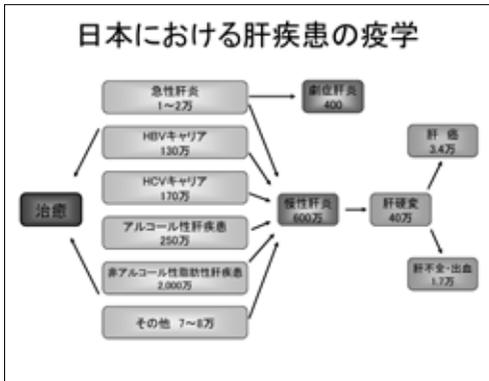
重要です。

肝疾患というのは、ウイルス性と非ウイルス性に大きく分けることができます。ただし、このうちのA型肝炎、あるいはE型肝炎は、急性肝炎だけです。B型、C型、D型というのが慢性化するわけですが、D型は日本では非常に少ないので、C型とB型が、われわれが扱う主な疾患です。

そのほかにEBウイルス（EBV）とか、サイトメガロウイルス（CMV）とか、あるいは単純ヘルペスウイルス（HSV）、これも肝障害が起きます。これらはいずれも急性のもので慢性化することはありません。それから、昔は肝臓が悪いというと、お酒が原因でしょうといわれた時代がありますけれど、そのアルコール性。それから、肥満あるいは糖尿病とも大きな関係があります、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）。これは今後さらに増えていくだろうと考えられる疾患です。それから薬物性。この場合は、慢性化するの是非常にまれで、やめてしまえば治るということがあります。特殊な病気として中年以降の女性に多い、自己免疫性の肝疾患というものがあります。若年者では、銅代謝異常症のウィルソン病。中年の方の代謝性のものとしては、鉄がたまってくるヘモクロマトーシスという病気もあります。その他、寄生虫疾患とか、あるいは膿瘍を来すようなものがあります。

慢性化ということでは例えばB型、C型、アルコール性、NAFLD、自己免疫性肝炎、代謝性のもの。これらを放っておけば慢性化してしまいますので私たちはこういう病気があるということを知りながら、早期に診断して治療していく必要があります。

<日本における肝疾患の疫学>



こういうものは、いったいどれくらいあるのか。

昔、急性肝炎といいますと、この10倍ぐらいありました。劇症肝炎も数千人と、たくさんあったのですが、いまはそうとう減

りました。B型に関してはどうかというと、120万人から130万人ぐらいの方がいらっしゃいます。HCVキャリアということでは、150万人から200万人ぐらいの方がいらっしゃるだろうと考えられています。アルコール性が250万人ぐらい、非アルコール性が2000万人ぐらいで、このうちの1割から2割、200万人から400万人ぐらいの方が慢性肝炎のような像を呈すると考えられています。

その他というのが自己免疫性のもの、あるいは代謝性のものということになりますが、それを全部ひっくるめると500万ないし600万人の慢性肝疾患の方がいらっしゃるということになります。そのうちの一部が肝硬変になって、肝癌が現在は3.4万人ぐらい。おそらくその半分ぐらい、肝癌以外でも亡くなる方がいらっしゃる。それぞれをどうやって予防・治療していくかということが非常に重要です。

sample



C型肝炎の最新の治療

林 紀夫 先生
(関西労災病院院長)

略歴

1972年 大阪大学医学部卒業
同年 大阪大学医学部第一内科
1981年 大阪大学助手（医学部第一内科）
1997年 大阪大学助教授（医学部第一内科）
1998年 大阪大学教授（大学院医学系研究科分子制御治療学）
2005年 大阪大学教授（大学院医学系研究科消化器内科学）
2007年 大阪大学医学部附属病院院長併任
2010年 関西労災病院院長
現在に至る

所属学会

日本肝臓学会（元理事長、監事）、日本消化器病学会（元理事、財団評議員）、日本内科学会、日本消化器免疫学会（理事）、日本肝臓研究会（幹事）等

公的委員

厚生労働省肝炎対策推進協議会会長
厚生科学審議会感染症分科会感染症部会委員
厚生労働省肝炎治療戦略会議座長
厚生労働省B型肝炎創薬実用化等研究事業評価委員会委員

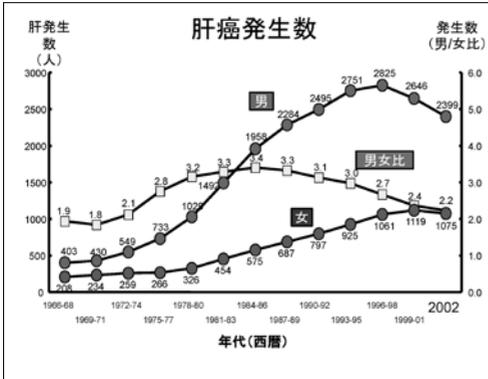
司会者：次は「C型肝炎の最新の治療」ということで、関西労災病院 院長の林紀夫先生にお話しいただきます。

林先生は大阪大学医学部を卒業後、助手、助教授、教授、教授の間には、大阪大学医学部附属病院長も務められまして、現在は関西労災病院の院長をされております。いろいろ学会にも入っておられますけれども、特に公的な委員ということでは厚生労働省のいろいろな委員をされています。例えば、厚生労働省肝炎対策推進協議会の会長などもされておりますので、今日もC型肝炎の最新の治療について、いいお話が聞けると思います。よろしくお願ひします。



どうも過分なご紹介をありがとうございました。ご紹介いただきました関西労災病院の林でございます。先ほどの井廻先生のお話の続きでございます。C型肝炎の治療の話をしていただきたいと思います。

<肝癌発生数>



先ほど井廻先生からもお話がありましたように、日本の肝癌の死亡者数は少し横ばいになっていますが、7割ぐらいは、いまからお話しいたしますC型肝炎関連の肝癌です。日本から肝癌を減らそうと

思うと、C型肝炎患者さんを減らしていくことが非常に重要になってきます。

<世界におけるC型肝炎ウイルス感染>



このC型肝炎患者は、日本が特に多いというより、現在、世界に1億7000人から2億人ぐらいの患者さんがいるということです。アメリカでも非常に多い疾患で、現在は日本よりもアメリカのほう

が患者数は多いといわれています。

C型肝炎は感染症で、アメリカの感染患者さんは、日本よりもだいたい10年遅く感染しています。ベトナム戦争以後の覚せい剤などによる感染ですので、日本よりも感染時期が少し遅いということです。現在、日本で非常に肝臓が増えていますが、今後アメリカで肝臓が急速に増えてくるということで、後半にお話しいたします、C型肝炎の薬の開発が現在アメリカの大手製薬会社を中心に盛んに行われています。

<本邦でのHCVサブタイプ>

セロタイプ	ジェノタイプ	本邦での頻度	特徴
1型	1a	本邦ではまれ	
1型	1b	約70%	IFN治療効果が低い
2型	2a	約20%	IFN治療効果が高い
2型	2b	約10%	IFN治療効果は1bと2aの間

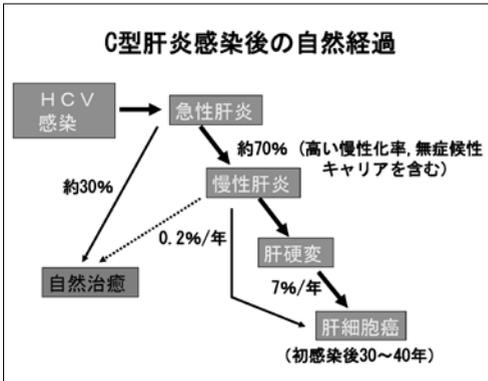
C型肝炎ウイルスは遺伝子に型がありまして、1型、2型というものがあります。1型の中にも1a型と1b型というのがあります。薬に対する反応性が、1a型と1b型で大きく異なってきます。日本は1b型が

メインになりますが、アメリカは1a型と1b型がだいたい50%ずつになります。

残りのうち約20%の患者さんは2a型というのが、日本の遺伝子の型になりますけれども、これは後ほどのインターフェロンに対する反応性が非常にいいということで、臨床試験をするときに、その患者さんの持っているウイルスのサブタイプがど

ういう構成になっているかが非常に重要になってきます。

< C型肝炎感染後の自然経過 >

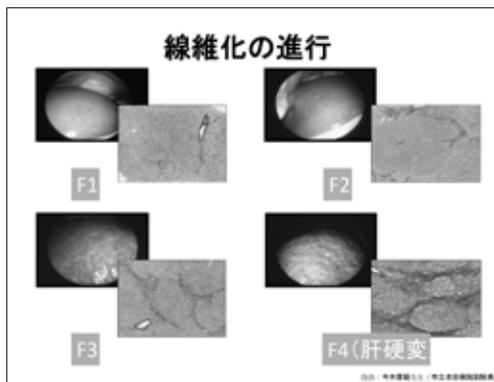


先ほども井廻先生からお話がありましたように、このウイルスに感染しますと、急性肝炎で約70%は慢性肝炎に移行します。慢性肝炎に移行しますと肝硬変、肝癌と、病変が進展してきますが、肝硬変に

なると、だいたい年率7%の割合で肝癌が発症してくるということです。

実は、いろいろな癌の予防モデルとしても、このC型肝炎というのは非常に注目されている疾患ということになります。

<線維化の進行>



この慢性肝炎というのは、病気が進展してきますと、このように線維化がどんどん進行してきて、こういう偽小葉といいますが、線維化で囲まれて島状のものが形成されると、肝硬変と定義されています。

<肝線維化と発癌リスク>

肝線維化と発癌リスク		
血小板数	肝線維化	発癌率
18万	F1	0.5%
15万	F2	1.5%
13万	F3	5%
<10万	F4	8%

新式山分類
 Stage: 線維化の程度 (Fibrosis-F)
 F0: 線維化なし
 F1: 門脈域の線維化拡大
 F2: 線維性索橋形成
 F3: 小葉の辺りまで中々線維性索橋形成
 F4: 肝硬変

肝臓の病気が進行し(線維化が進行し)、肝硬変に近くなるほど、肝臓癌になりやすくなる

特に肝臓との関係で重要なのは、線維化が進展してくると、肝臓の発症率が非常に高くなってきます。

例えば、線維化が一番軽いF1では発症率が0.5%、

肝硬変のF4になりますと発症率が8%ということで、ベースにある肝臓の線維化の程度を評価するというのが非常に重要になります。

<ペグインターフェロン (Peg-IFN) / リバビリン (Ribavirin) 併用療法>

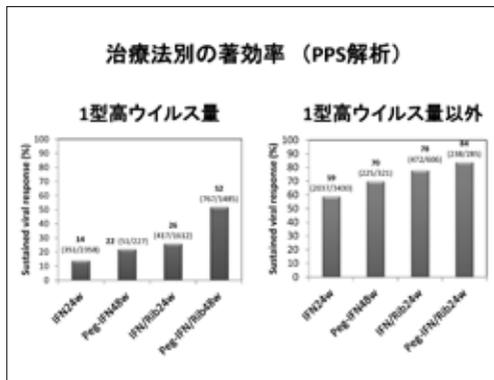


われわれが大学を卒業したとき、肝疾患というのは日本でも非常に多い疾患でしたが、特に根本的な治療法がありませんでした。その中でB型肝炎、C型肝炎の根本的な治療法として出現したのが、このインターフェロンです。

インターフェロンというのは、ご存じのように、風邪にかかったとき自然に治癒する、あれは内因性のインターフェロンが体にできて、ウイルスが排除されます。そのインターフェロンを遺伝子工学的につくって、体に投与することによってウイルスの排除を行っていくということになります。

経口の新薬が出るまでの日本の標準治療は、このペグ化したインターフェロン、分子量の大きいものをつけて、1週間に一度の投与でいいというインターフェロン、ペグインターフェロン (Peg-IFN) といいますけれども、このペグインターフェロンとリバビリン (Ribavirin) という抗ウイルス剤、これは経口剤ですけれども、それを併用するのが日本の標準治療だったということになります。

＜治療法別の著効率（PPS解析）＞



ここに著効率が書いてありますが、最初の、日本でインターフェロンの単独治療、24週間治療では、実際に治療して完全にウイルスを排除できる率というのは14%でした。その後、治療法が進歩して、

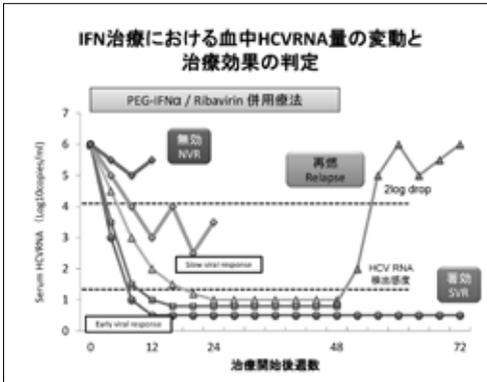
先ほど申しましたペグインターフェロンとリバビリンを48週間併せて投与すると、だいたい50%を超える方でウイルスの排除ができるということになりました。

この50%の治療効果は、先ほどの遺伝子の型が1型で、なおかつウイルスの量が多いという、一番治療が難しい対象の著効率で、ただ、これが日本では一番多い患者さんです。

1型高ウイルス量以外、2型あるいは1型低ウイルス量の方は、インターフェロンに対する反応性が非常によく、一番最初のインターフェロン24週間投与でも、60%弱の方がウイルスの排除が起こるといことです。ペグインターフェロンとリバビリンでは、1型高ウイルス量の半分の24週間の治療を行うだけでも84%の方でウイルスの排除が起こっているということで、1型高ウイルス量と、1型高ウイルス量以外では、治療の反応性が大きく違っていますので、臨床試験では、たいがいこの2つ

に分けて臨床試験が行われることになります。

＜ IFN 治療における血中 HCVRNA 量の変動と治療効果の判定 ＞



ペグインターフェロンとリバビリンで治療すると、血液中のウイルス量がどのように変動するかを例示したのがこのスライドです。

これは血中のC型肝炎のウイルス量を表しています。普通は、ここに書いてありますがミリリットル (mL) あたりのコピー数をLog換算したもので表します。

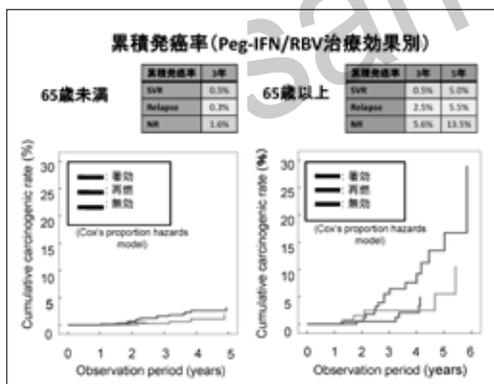
10の6乗 copy/mL のウイルスがありますが、治療を始めると、抗ウイルス剤療法できれいにウイルス量が下がってきまして、治療開始12週間後には、血中のウイルスがほぼ陰性化する患者さんが多いということになります。

治療中はウイルスの陰性化が続いて、治療をやめた後もウイルスの陰性化が持続する例を著効とっています。こういう患者さんでは、これはRNAウイルスですので、体の中からウイルスが完全に排除されていますので、肝硬変の患者さんもウイルスの排除をしますと、病気はどんどん元に戻ってきます。

一部の患者さんは、治療中はウイルスの陰性化が続いていまずけれども、治療をやめるともう一度ウイルスが出現して、だいたい治療前のレベルまで戻るといの方がおられます。これを再燃型といっています。

また、一部の患者さんは、インターフェロンに非常に反応が悪くて、治療してもウイルス量があまり下がりません。こういう患者さんは、途中で治療を中断してしまいます。これを無効といっていますので、著効・再燃・無効と、反応性は3つに分かれることとなります。先ほどのよく効いた率というのは、この著効率の割合を表しているということになります。

<累積発癌率（Peg-IFN/RBV 治療効果別）>



これで治療してウイルスの排除を起こすと、実際に肝臓が起る確率が低くなるかどうかということは、もうすでに検証されています。

これは先ほどのペグインターフェロンとリバビリンで治療した、大阪大学消化器内科の関連施設の成績です。年齢に大きく依存して、65歳以上の人は癌が非常に起こりやすくて、65歳未満では基本的に発癌率は

低いですが、65歳以上で発癌率が高い方を治療したときは、治療したけれど無効だった患者さんをフォローしていきますと、1年後、2年後にやはり肝癌が起こってきます。

それに対して著効というウイルスの排除を起こした方の、以後の発癌率は非常に抑制されてきます。治療後5年目で見ますと、無効例では13%強の方に肝癌が起こりましたが、著効になった方は5%しか肝癌にならなかったということで、65歳を超えて癌が起こる確率が高い方でも、ウイルスの排除を起こすと癌になる確率を確実に抑制できたということで、やはり、このウイルスを排除する治療はかなり根本的な治療だということになります。

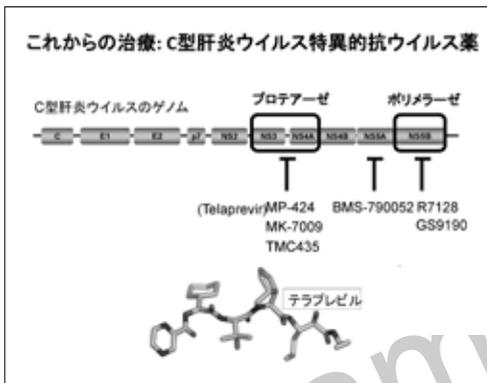
<新たなC型肝炎治療薬>



ただ、いまのところは1型高ウイルス量の方には、ペグインターフェロンとリバビリンで治療しても著効率が50%ということですので、残り50%の方のウイルス排除をどうしようかというのが、世界的な課題になっています。

そこで、先ほど申し上げましたけれども、いまアメリカで新薬の開発競争が起こっているということになります。

<これからの治療：C型肝炎ウイルス特異的抗ウイルス薬>



いままでの治療に使っているインターフェロンというのは、C型肝炎ウイルスに特異的な抗ウイルス剤ではありません。全てのウイルスに効きます。いまからお話しさせていただきます新薬というのは、

このC型肝炎ウイルスを特異的に抑制する薬剤です。

このC型肝炎ウイルスは、遺伝子工学という新しい手法を使って見つけたウイルスなので、そういう面でも非常に注目されたわけです。この抗ウイルス剤の開発も、エイズの薬の開発と同じように、かなり論理的に行われています。

ここにC型肝炎ウイルスの遺伝子配列が書いてあります。CとかEと書いているのは、一定の遺伝子配列から特定のタンパク質をつくりまして、Cというのはコア、ウイルスの中心部分のタンパクをつくる遺伝子ですが、そういうふうに遺伝子が分かれています。

この新しい抗ウイルス薬のターゲットというのは3カ所あって、ひとつは、この遺伝子の中のプロテアーゼという場所です。これは、できたタンパクを切断することによってウイルスの粒子の形成を行う、プロテアーゼというところですが、ここのプロテアーゼを抑制することによって、ウイルスの増殖を抑制しようという標的のです。

もう1カ所がこの、NS5Bと書いてありますが、ここにポリメラーゼといいまして、ウイルスが複製するときを使う酵素、それを抑制してウイルスの増殖を抑制しようというものです。

もう1カ所は、ここにNS5Aと書いていますが、このnon-structuralというのは、ウイルスの構成タンパクではないタンパクをつくるということですが、このNS5Aというところを抑制することによって、ウイルスを抑制しようということで、この3カ所を標的にした薬が現在、世界的に開発されています。