

神戸市難病連医療相談会

C型肝炎最新治療と 医療費助成

兵庫医科大学 超音波センター・肝胆膵内科
西村貴士

2015年12月5日（日）

神戸市勤労会館 307号室

13:00～16:00

講師 兵庫医科大学
超音波センター・肝胆膵内科
西村貴士医師

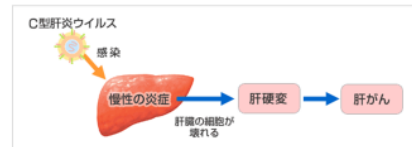
一般的知識として、慢性肝炎とは6か月以上、肝臓機能障害が続いている場合をいう。C型が原因の場合、C型慢性肝炎という。B型が原因の場合、B型慢性肝炎という。放置しておくとうるうに悪くなっていくが、基本的には10年～20年と長いスパンで悪くなっていく。

70～80歳以上で初めて、罹ってしまった場合はあまり問題にならないことが多い。若いころに罹った場合に問題になる。

そして、肝硬変や発がんが問題になってくるので、それを止めなくてはならない。

C型慢性肝炎とは？

- ✓C型肝炎ウイルスの感染により、6ヵ月以上にわたって肝臓の炎症続き、肝細胞が破壊されて肝臓の機能が悪化して慢性肝炎である。
- ✓初期にはほとんど無症状であるが、放置しておく、長い経過のうちに肝硬変や肝細胞癌に進行しやすい。



感染経路

垂直感染

- HIVキープの母親から生まれてくる子供への感染

水平感染

【以前はあったが、今はほぼないもの】

- 感染している人の血液を用いた輸血、血液製剤
- 汚染された注射器や注射針による医療行為

【現在も考えられるもの】

- 刺し、刺さった注射器の使いまわし
- 入れ墨やピアスの穴あけ
- 変換型感染 (カミソリ、歯ブラシの共用)
- 性行為感染

感染経路が問題になるが、C型肝炎の母子感染は殆どない。0ではない。

母子感染について有名なのは、B型肝炎。予防接種も主なものはB型肝炎である。

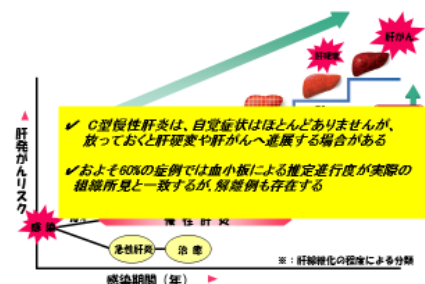
C型肝炎は過去には血液製剤や予防接種などが原因でヘモフィリアの方も一定の割合で存在したが、C型肝炎の新規の方では覚せい剤や注射の回し打ち、タトゥー、ピアスが問題である。

また、欧米でもドラッグやタトゥーやピアスなどが原因で

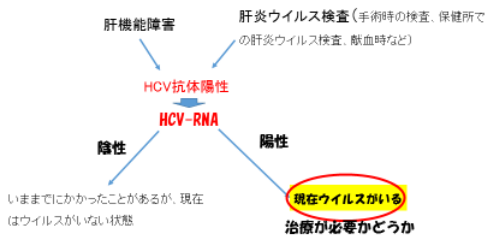
あり、20～30代の若年者も多い。性行為も可能性があるが、これはB型肝炎が多い。

線維化というのは肝臓が硬くなったもの。病理組織学的検査ではF0、F1などの段階がある。どの程度、線維化が進行しているか。F4は肝硬変。一番簡単にわかるものとして血小板数がある。血小板数が10万以下は肝硬変の可能性が高い。通常は20万以上。13～15万はF2の慢性肝炎

C型肝炎慢性肝炎の線維化と発がん



C型肝炎の診断



まで、あまりない。

日本人の場合、タイプがあり、1 a、1 b、2 a、2 b型がある。ジェノタイプという。VI型までである。III型は欧米型が多く、日本人は1 bが7割。2 aが2割。2 aが1割。1aはほとんどない。

1 b型はインターフェロンが効きにくい。診断はHCV抗体が陽性であった場合、以前に罹っていたのか、現在、罹っているのかを調べるため、HCV RNAのウイルス量を測る。それが陽性であれば、現在C型肝炎に感染しているため治療の必要性がでてくる。

C型肝炎の治療

- 抗ウイルス療法(ウイルス排除)
 - インターフェロン(注射)
 - ペグインターフェロン(注射)
 - リバビリン(内服: インターフェロンと併用する)
 - DAA(Direct Acting Antivirals)
- 肝庇護療法(肝炎の沈静化)
 - グリチルリチン配合剤(注射)
 - ウルソデオキシコール酸(内服)
 - インターフェロン(注射: 少量長期)

原則70歳までがIFNの適応であった

どこの国で製剤が作られたかが問題。私が以前に在籍していた滋賀医大ではIII型の血友病患者がいた。III型などはガイドラインにはない。その方はハーボニーで治療した。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の従来の基本型

	1型	2型
高ウイルス量 (HCV Taa ≥ 5.0)	ペグIFN+リバビリン48w	ペグIFN+リバビリン24w
低ウイルス量 (HCV Taa < 5.0)	IFN24W ペグIFN24~48W	IFN 8~24W ペグIFN24~48W

の状態。10万以下は7割以上の確率で肝硬変かもしれないと判断できる。肝生検は通常は一生に一回。たまに2回以上の人もある。入院する必要がある。

肝硬変から発ガンするのが年間約8%。肝硬変は治療しても戻らないと言われていたが、今は治療すれば不可逆ではないとされている。しかし、5~10年以上かかると、必ずしも改善するわけではない。

成人で肝炎に新規感染した場合、3割は急性肝炎ですむが、7割は慢性肝炎になる。自覚症状は悪い状態になる

C型肝炎のウイルスタイプ

セログループ Serological Group	ジェノタイプ Genotype	日本人での割合
I	1 a (I)	非常にまれ
	1 b (II)	70%
II	2 a (III)	20%
	2 b (IV)	10%

根本的治療として、抗ウイルス療法がある。肝庇護療法はウイルスがいるがウイルス排除ができない場合に、GOTやGPTなどの数値を見て、肝臓の炎症をウルソなどで抑える。70歳を超えると体力的にも副作用の問題もあり、年齢制限があったが、治療方法が良くなってきたので、年齢制限がいまいになってきた。陽性でRNAウイルスがいる場合、ジェノタイプを調べてみる。

血液製剤で感染された方は

C型慢性肝炎の診断からインターフェロン治療へのおおよその流れ

HCV抗体陽性 → ウイルスの存在を確認し、ウイルスの型・量の決定
 → C型慢性肝炎であることの確認(ウイルスが存在し、肝機能異常があり、非代償性肝硬変や肝癌がないことを採血、エコー、肝生検などで調べる)
 → 原則ウイルス排除のインターフェロン治療へ

低ウイルス量なら、インターフェロン単独療法

SG-1の高ウイルス量なら、ペグインターフェロンとリバビリンとの併用療法(48W)

SG-2の高ウイルス量なら、ペグインターフェロンとリバビリンとの併用療法(24W)

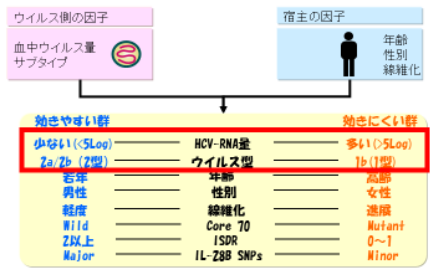
もともとI型で

ウイルス量が多い場合、インターフェロンとリバビリンの併用で1年間治療。

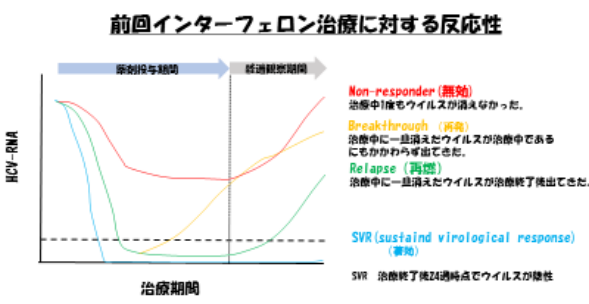
II型はインターフェロン単独かリバビリン併用で期間が24～48週。ウイルス量が5logIU/ml以上の高ウイルス量の場合、5logIU/ml未達は低ウイルス量ということで、治療法が変わる。タイプには、効きにくいタイプと効きにくいタイプとがあり。また、インターフェロンにはうつ、間質性肺炎などの副作用もあり、効きやすいタイプに治療をするが、たとえば「排除できる割合が7割です」と患者に伝えた場合、患者自身がどうとらえるか。7割効くのかと捉えるのか、7割しか効かないのか（3割は失敗するのか）と思うのか。話し方が難しい。

高齢者ということで、インターフェロンのことをしっかりと伝えなかったことで、患者の家族が訴えて、医師が裁判で負けたこともあるため、C型肝炎患者には基本的には積極的に説明するようにしている。年齢が高いと効きにくい。また、男性は効きやすい。

インターフェロン治療効果に影響する因子1



インターフェロン治療効果に影響する因子2



治療の反応性が良いか、悪いか。治療後、半年間、出てこない場合、SVR (Sustained Virological Response) といい、消滅している。治療後、半年間の観察期間に出てきたものを再燃。治療中にウイルスが出てきたのを再発。一回も消えなかったのは、無効という。再燃や再発した患者は、治療法を工夫すれば消えることもある。無効の患者は難治性である。

先程も述べたように治療の基本は1型の高ウイルス量の患者は、インターフェロンとリバビリンの併用で、48週から長くて72週。

1型高ウイルス量以外はインターフェロン単独かリバビリンの併用を半年から1年。2004～2011年ぐらいまで2剤併用療法が最も良好な治療効果が認められた。元々、インターフェロン治療は1割にしか効果がない時代があり、効けばラッキーという感じだった。また、しっかりとした医療費助成制度がなかった時代であった。

1型高ウイルス量のC型慢性肝炎治療

PEG-IFN (ペグインターフェロン) + RBV (リバビリン) 併用療法



DAA (directly acting antivirals) HCVウイルス直接阻害剤

C型肝炎治療の変遷 プロテアーゼ阻害剤併用のIFN治療 (1型)

1957年	インターフェロンの発見
1989年	C型肝炎ウイルスの発見
1992年	インターフェロン単独治療 (24週)
2001年	リバビリン併用治療
2002年	インターフェロン長期投与
2003年	ペグインターフェロン
2004年	ペグインターフェロン+リバビリン (48週)
2011年9月	ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル (24週)
2013年9月	ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル (24週)
2014年7月	アソナプレビル+ダクラタスビル (24週) (スンベアラ+ダクルインザ)
9月	ペグインターフェロン+リバビリン+パシプレビル (12~24週)
2015年7月	ソホスブビル+レディバスビル (12週) (合剤: ハーボニー)

近年でてきた新しい慢性 C 型肝炎の治療法 DAA (Direct Acting Antivirals) というウイルスの増殖を直接抑える薬を追加して 3 剤で治療。3 剤は、それまでは 1 年間、毎週インターフェロンを打っていたのが、半年で済むようになった。

2011 年 9 月にテラプレビルが出たが、副作用として非常に重篤な皮膚、腎機能障害があり、少なくとも 1、2 週間は非常に慎重な経過観察が必要であり、肝臓専門医と皮膚科専門医が十分連携が出来る病院でないとい

3剤併用療法



治療期間が半分になり、ウイルス排除率も高い。

いう制限があった。



2013 年にはシメプレビルが出た。とても画期的で、1 型高ウイルス量の難治例でも 9 割が治ると言われるようになった。

IFN治療の限界

- ・高齢化
- ・副作用による減量、中止

現在、70 歳以上の患者が増加している。その理由は、一番、感染していた時代に患った人が多いから。インターフェロンの使用を 70 歳で切ってしまうと治療できない人が多数いる。副作用などの問題でインターフェロンをベースとした抗ウイルス療法には限界がある。

インターフェロン治療効果の変遷

ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビルやシメプレビルの3剤併用療法で飛躍的にSVR率が上昇 (テラプレビルで75%程度、シメプレビルで90%弱)

ただ 3 剤を 100% 使用できた場合であって、副作用などで薬の量を減らすと効果が落ちる。

C型肝炎(難治例)に対するIFN治療法の変遷と有効率の向上

難治例(1b/high)の人ではペグインターフェロンとリバビリン併用療法で50%程度の奏効率

これからの治療

インターフェロンが使えない患者さん



第一世代 IFNフリー治療
(DAAのみの治療)
ダクラタスビル+アスナプレビル
(NS5A複製複合体阻害剤) (NS3プロテアーゼ阻害剤)

検査は保険適用がない。検査に1回3万~4万円の費用が必要。大学は研究費等でまかなえるが、一般病院ではそれが出来ない。発売元の会社がウイルス検査の費用を負担することに。もう一つの副作用として、肝機能障害があり、黄疸の数値が上がる。

ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の問題点

1. 耐性ウイルスの存在
→ 治療不成功で複数の変異が誘導
(他薬剤にも不応の高度耐性の懸念)
2. 副作用(肝機能障害)
→ 急性肝障害を持ちこたえるだけの
肝予備能が必要

+レディパスビルの合剤であるハーボニーというDAAがでてきた。ほぼ100%効く。I型高ウイルスの患者に使用。

耐性ウイルス検査は必要ない。95%以上、効果があると患者に話す。



アミオダロンとの併用で徐脈性不整脈(9例)
死亡 1例 ペースメーカー植え込み 3例

アミオダロンを使っていたケース。3例はペースメーカーを入れていた。不整脈の人には注意することに。腎機能障害の副作用もある。しっかりと患者に話す。

2014年7月にダクラタスビルとアスナプレビルというDAAのみの治療法が出た。画期的で、内服のみで1型高ウイルス量の難治性慢性C型肝炎で90%近いウイルス排除率を達成した。治療期間は半年で済む。インターフェロンとリバビリンの治療は副作用があり、困っていたが、これには自覚症状があまりない。ただ、耐性ウイルスの問題がある。耐性ウイルスがあると効果が半減する。耐性ウイルス

ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法と耐性ウイルス

もともと耐性ウイルスが存在する症例では
2剤併用でも43%に低下

28週と書いてあるが、副作用がいつ出てきてもおかしくない。そのため2週間に一回採血する。ビリルビンの数値が上がって、黄疸が出る場合があるためである。

耐性ウイルスがもともといる場合と治療する過程で耐性ウイルスがでてくる場合があり、その場合は治療に難渋する。

2015年7月
にソホスグビル

インターフェロンが使えない患者さん



2015年7月(12週)
ソホスグビル+レディパスビル
(合剤:ハーボニー)
(NS5Bポリメラーゼ阻害剤) (NS5A阻害剤)

I型で高ウイルス量の効きにくかった人全員が対象となった。

ただ死亡例1例があった。
不整脈でアミ

プロテアーゼ阻害剤 + ペグIFN + リバビリン併用療法の無効例は、全例SVR

ソホスグビル+レディパスビル+リバビリン療法でSVRが100%得られている。

ソフォスブビル+リバビリン

ソフォスブビル+リバビリンの2剤が使用されている。90%以上のウイルス排除率になった。

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療の変遷(2型)

1957年	インターフェロンの発見
1989年	C型肝炎ウイルスの発見
1992年	インターフェロン単独治療(24週)
2001年	リバビリン併用治療
2002年	インターフェロン長期投与
2003年	ペグインターフェロン
2004年	ペグインターフェロン+リバビリン(48週)
2014年	ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル(24週)
2015年3月	ソフォスブビル+リバビリン(12週) (ソバルディ)

II型の患者は、2剤で7割から8割は治っていた。開発は遅れていたが、2014年に出てきたテラプレビルは、先ほど述べた副作用の問題で使いにくく薦めにくかった。そのため2015年3月に内服薬だけのソホスブビル+リバビリン

リバビリンは貧血が問題になるので、注意深く観察する。ソホスブビルは腎臓が悪い人に使いにくい。

2015年11月の終わりにオムビタ

スビルが市場に出てきた。

90%以上、治療に効果あり。薬剤耐性を調べてから耐性がなければ使用可能。腎機能障害の人にはまだ使いやすい。もう一つの問題は医療費。総薬価(治療期間も含めたもの)

高騰する医療費

IFNを含む3剤併用療法	1日薬価	総薬価
テラプレビル(テラビック)	12,861	1,080,324
ペグインターフェロン+リバビリン含む		2,229,039
シマプレビル(ソリアード)	13,123	1,102,315
ペグインターフェロン+リバビリン含む		2,252,030
パニプレビル(パニヘップ)	11,248	955,832
ペグインターフェロン+リバビリン含む		2,105,547
IFNフリー治療		
ダクトインザ+アスナプレビル24週	15,747	2,645,563
ソホスブビル+リバビリン(2型)12週	64,956	5,456,287
ソホスブビル+レディバビル12週	80,171	6,734,364

にインターフェロン治療したことのある方は発ガン抑制があることが分かっている。それが内服薬にした場合、そのことについてどうなのか。内服薬では数年しか経っ

ソフォスブビル及びリバビリン併用療法に関する助成金申請

- 対象患者は、セログループ2のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変で、**肝がんの合併が無いものとする。**
- 助成期間は12週間とし、副作用による休業等、本人に帰責性の無い事由であっても、助成期間の延長は行わない
- IFN-free治療に対する**助成回数は1回**とする。
- IFN-free治療で不成功となった場合、以後のIFNを含む治療について助成の対象とする
ダクタスビル+アスナプレビル無効例は拠点病院が必要性を認めれば、ソフォスブビル+レディバビル治療も助成可(2回目)
- 助成金申請は、原則として**日本肝臓学会専門医**とする

がテラビックでは一人の患者につき200万円の費用がかかる。半年。24週で264万円。ハーボーニーは1錠8万円、3か月服用する。680万円以上、一人の患者に費用がかかる。患者が考えることではないが事実としてある。ところで、インターフェロン治療がいらなくなってきたのだから、内服薬にすればよいのではということになる。

しかし、長期的にインターフェロン治療したことのある方は発ガン抑制があることが分かっている。それが内服薬にした場合、そのことについてどうなのか。内服薬では数年しか経っ

治療する上での注意点:腎臓の悪い人は使えない

- リバビリン禁忌 抜粋**
慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者【本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある】
- ソフォスブビル禁忌 抜粋**
重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者

パリタプレビル/r+オムビタスビルの効果(GIFT-I)

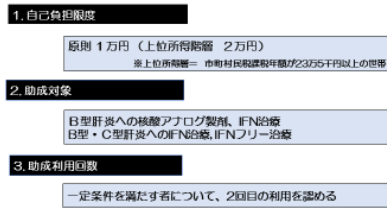
パリタプレビル/r+オムビタスビル
Y93H耐性が無ければ
SVR率は95%以上。

IFNフリー治療の発がん抑制効果は?

IFNによる発癌抑制効果にはデータが蓄積
→ IFN治療が選択肢に残る根拠

ていなのでそのことについてはわかっている。しかし、まずは、ウイルスを除くことが一番である。

肝炎治療特別促進事業として、医療費助成



肝炎の医療費助成制度は日本特有で、原則、月に1万円負担、所得に応じて2万円負担。助成回数は原則一回だけだが、二回目もある。初回の人には使用できる。申請して二か月後に使えるかどうか。手続の問題があるので、手帳が届くのが遅れることもある。

内服薬の治療のまとめ。

肝庇護療法よりも、抗ウイルス療法で、まずはウイルスを消すことが一番。その中で、インターフェロンは発ガンを抑える効果はあるが、現在の治療の主体はインターフェロン・フリー治療 (DAA 製剤) 治療。ただインターフェロン・フリー治療 (DAA 製剤) にも耐性ウイルスや腎障害などの副作用の問題があるので、どの治療

C型肝炎治療の基本的考え方

- 肝庇護剤や減血療法は、抗ウイルス治療に変更
治療失敗時の対策も考慮し、SVR100%を目指した治療を！
- IFNが投与できる患者さんはIFN
若い人 (60歳未満)
IFNの反応性のいい人(IL28Bメジャータイプなど)
- IFNフリー治療は、肝不全、腎機能障害、心不全、不整脈、薬物相互作用、HCVの薬剤耐性に配慮して治療法を選択
腎機能正常では、ソフォスブビルが第一選択
低下例でY93Hが無ければ、パリタプレビル・オムビタスビル

まとめ

- ✓C型慢性肝炎の治療の歴史とは、IFNの治療効果向上の歴史であった。
- ✓効果予測や併用薬の開発で治療が進歩し、IFN-baseで80%以上治る時代になった
- ✓内服薬でのウイルス排除が始まり、全例でのHCV排除も夢物語ではなくなって来た
- ✓IFN-free治療の経過・予後の検証は必要である

が良いかは総合的に判断して実施する。ヘモフィリアはI, II型以外の人も多く、海外の文献をもとに治療を考える。

(講演終了)

その後、質疑応答で主なものをまとめてみました。

質問 1

インターフェロンをしていないのに自然にC型肝炎のウイルスが消えているが、もう出ないのか。

回答

自然に消える人が非常に希にいる。半年以上きえていればもう出ない可能性が高い。

質問 2

肝生検に代わるものはあるのか。

回答

エコー検査では、もう一つははっきりとした結果がでない。エコー検査はかなり肝臓の状態が悪くならないとはっきりしない。「エラストグラフィ」 という超音波の検査がある。肝生検に近い検査結果が出てくる。幾種類かあるが、保険適応は1種類あり。

質問3

昔、食事後、肝臓の保護のため、横になって安静にしたほうが良いと言われたが、しなくても良いという意見を聞いた。どちらが正しいのか。

回答

急性肝炎の場合は肝臓が一時的に悪くなっているので安静が必要ではあるので、横になった方が良い。食後、走るなどの激しい動きは血流が肝臓に行かなくなるので影響する。しかし、基本的には横になっている必要はなく、座っているなどのことについては、問題ない。

質問4

胃カメラで静脈瘤が出来ているかどうかチェックした方が良いのか。

回答

期間は別にして、少なくとも肝硬変の人と静脈瘤ができた人はした方が良い。

質問5

ウイルスが消えたら、肝臓が良くなるのか。

回答

慢性肝炎か肝硬変かと線維化の程度にもよる。肝硬変になると2度と治らないと言われたが、最近インターフェロン治療したら5～10年で改善する場合もある言われている。内服の治療についてはわからない。今後はそれが課題。

腹水などが出てきた非代償性肝硬変の人などは抗ウイルス治療そのものが難しい。

アルコールを飲むことについては、明確なことは言えない。たまに飲むのは良いのではないかと。

ウイルスがいる人はアルコールを止めように伝える。

質問6

肝移植はしているのか。

回答

日本の場合、生体肝移植99%。海外は脳死肝移植、ウイルスを排除しないと早期に移植肝はC型肝炎ウイルスに感染する。

移植後にウイルス排除の必要あり。兵庫医大ではしていないのではないかと。

備考

※肝炎の治療の補助金の対象になるのは、血小板が15万以下、ALTが30以上、何らかの慢性肝炎の症状があればということになっている。インターフェロンを受けた人でも、治療の対象になる。

※AST、ALTが正常値で、ウイルスがいるだけの人はキャリアという。

※AST、ALTなどの数字が良いのだが、肝臓が悪い場合もあるので、血液検査と画像検査の両方で肝臓の状態を判断する。

F1、F2、F3の人はエコー検査ではなかなか分かりにくい。それは検査した人の経験などによるが、エラストグラフィは数字なので、客観的に判断できる。