

著者:

Daniel P Webster, Department of Virology, Free London NHS Foundation, 英国

Paul Klenerman, オックスフォード大学、National Institute for Health Research Center, 英国

Geoffrey M Dusheiko,

Institute of Liver and Digestive Health, University College, London

The Lancet, March 21, 2015 に C型肝炎の総説がありました。

著者はロンドンのドクター達です。

C型肝炎治療はものすごいスピードで進化しています。

2015年発売された Harrison の C型肝炎を読んでみましたが 2014年までの治療のまとめであり、
本年発売にも関わらず既に内容が全く陳腐化し、「使えねえ」のには大変驚きました。

もう Up to Date や Dynamed のようなネット教科書でないと進歩に追い付けないのかなあ
と悲しくなりました。

長男が学生の時、ポーランド東部のビヤリストーク医科大で1カ月研修したのですが
医師達が使っていたテキストは専ら Up to Date だったとのこと。

この医科大学の女子学生が2人我が家に泊まりました。2人とも酒豪でした。

彼女らは浜松医大で研修したのですが、一番驚いていたのは、浜松医大の先生方が
朝8時に出てきて午後5時まで病院にいるということでした。

ポーランドだったら朝8時に出勤したら何と午後2時には家に帰るというのです。

「へっ！」と驚きでした。また休暇は1年間に1カ月は取るというのです。

ポーランドには伊豆のように海と山が接近しているところはないそうで、美しさに
感動していました。よし、小生も来週から夏休みとるぞ！！

この The Lancet、C型肝炎総説の最大のポイントは以下の24点です。

ひとつだけ覚えるなら「2015年以降の HCV 治療は IFN を使わない DAAs

(direct acting antiviral agents) のみの interferon-free regimen になるだろう」です。

- ・夫婦間の HCV 感染は極めてまれ。
- ・HIV/HCV 合併は肝硬変、肝終末期への進行速く治療の反応も悪い。
- ・HCV 感染 2 週までに RNA(+), 数日-6 週までに抗体陽性 (seroconversion) となる。
- ・HCV 抗体(+)で RNA(-)は過去の感染。
- ・HCV 抗体(+)で RNA(+)は現在の感染。

- ・RNA 6 カ月持続すると慢性 C 型肝炎という。
- ・「急性」HCV で女性、黄疸、GPT 上昇は治癒しやすい。
- ・「急性」HCV 12 週後 RNA(+)は治療の対象。

- ・日本国内のサブタイプは 1b>2a>2b。
- ・HCV 培養可能となり研究が急速に進んだ。
- ・RVR(rapid virological response)は治療後 1 カ月で RNA 消失。
- ・EVR(early virological response)は治療後 3 カ月で RNA 消失。
- ・SVR(sustained virological response)は治療後 6 カ月で RNA 消失。
- ・治療は 2010 年まで Peg-IFN+ribabirin だった。
- ・2011 年から DAAs(direct acting antiviral agents)使用開始。
- ・DAAs の protease inhibitor の telaprevir、boceprevir は副作用が多かった。
- ・2011 年以降 Peg-IFN+ribavirin+DAAs の interferon-sparing regimen になった。
- ・2015 年以降は IFN を使わない DAAs のみの interferon-free regimen になろう。
- ・国内で HCV 治療対象は GPT30 以上、血小板 15 万以下。
- ・RNA 検出限界下限の 1.2 log/ml は 10 の 1.2 乗個(15 個/ml)のこと。
- ・RNA 検出限界上限の 7.2 log/ml は 10 の 7.2 乗個(6,300 万個/ml)のこと。
- ・-previr は protease inhibitor のこと、-vir は抗ウイルス薬のこと。
- ・国内で genotype 1 に daclatasvir+asunaprevir 推奨:初回治療 SVR12 週 89.1%。
- ・国内で genotype 2 に sofosbuvir+ribavirin 推奨。初期治療 SVR98%、再治療 95%。

1. 疫学

昔、小生エジプトを旅行しました。エジプトを上空から見るとナイル沿岸だけが緑で他は荒涼とした砂漠が広がっています。「エジプトはナイルの賜物」が実感できます。ナイル上流アスワンの cataract (急流) あたりではナイルの水は澄みわたり川底まで見えます。泳いでみたいと思ったのですがこの川には Manson 住血吸虫やビルハルツ住血吸虫がいるのです。初めてヨットにりましたが操縦していたのは隣国スーダンのハルツームから出稼ぎに来たタクシー運転手でした。

1950-1980 年までエジプトでは、住血吸虫に対しアンチモン製剤の静注 (PAT : Parenteral Antischistosomal Treatment、吐酒石 tartar emetic) が住民に行われました。しかしこの時の注射器、ルートの使いまわしにより HCV が広まり現在、エジプト国内の HCV 罹患率はなんと 20%と世界一です。

この総説によると HCV は 1989 年に発見され何と世界 1 億 7 千万人が罹患しており、HCV 抗体陽性者は 1990 年から 2005 年に 2.3%から 2.8%に増加したそうです。HCV による肝臓がんによる死者は年間 35 万人、世界の肝硬変の 27%、肝臓がんの 25%は HCV によるとのことです。特に中央アジア、東アジア、北アフリカ、中東で多く罹患率 3.5%以上です。

HCV の急性感染を起こすと 80-85%はウイルスをクリアできず慢性肝炎となります。

HIV 合併者は更に高率となります。

エジプトでは 1980 年代中ごろから漸く住血吸虫治療が tartar emetic (吐酒石) 静注から praziquantel (プラジカンテル) 経口に代わり HCV 拡散は終息しました。

しかし住血吸虫による肝障害は HCV による肝障害にとってかわり、以前より状況は悪化してしまったのです。HCV の合併症は数十年たってから始まるのでエジプトでの合併症はまだピークには達していません。

後進国では注射針、ルートを使いまわしは当たり前ですので、皆様、海外で注射、輸血を受ける時はくれぐれも注意してください！可能なら断るべきです。輸血も HCV チェックなどしてないことが多いのです。

在エジプト日本大使館のホームページを見ると「ナイル川ではビルハルツ住血吸虫に感染する危険性があるため遊泳はもちろんのこと手足を水につけたりしないよう注意してください。」と書かれています。しかしアスワンでは子供達が普通に遊泳していました。

以前、米国から来た ALT (assistant language teacher) が 2 年の西伊豆での高校勤務の後、中国を旅行しようと在日本中国大使館に電話しました。「Do you speak English?」と聞いたところ「No」という返事と同時にガチャと電話を切られてしまいました。それで小生に大使館に電話して欲しいというのです。

電話して何とか情報は得られたのですが 2, 3 週して何とダイヤル Q2 の請求書が中国大使館から届いたのにはたまげました。大使館一丸となって金儲けをしているのです。最初、これが届いた時は、家内から「エッチなところに電話したの?」と勘繰られるし、大使館への電話に思い到るまでしばらく時間がかかりました。中国では「公僕(公衆に奉仕する者)」という概念がそもそも存在しないようです。これに較べると日本のお役所って何と親切なんだろうと思いました。

そう言えば、西安(昔の長安)に行ったときガイドの張さんに「中国の失業率はどの位ですか?」と聞いたところ「社会主義国では建前上、失業はあってはならないことで、失業は禁句であり待業(たいぎょう)と言うのだ」とのことでした。昔、日本軍が「撤退」でなく「転進」、「全滅」でなく「玉砕」と言ったのに似てるよなと思いました。だけどそういう待業率の統計はないと思うとのことでした。社会主義国なのにあちこちの工場でストをやっていたのには大変驚きました。

住血吸虫の治療に昔使った吐酒石(tartar emetic)って何だろうと調べたところワインを長年樽に入れておくと底に沈殿するのがこれだそうです。日本国内でも日本住血吸虫の治療に昔使いました。

以前、当直の時、東京からの女性観光客が腹痛を主訴として外来に来られました。
エコーを当てたところ肝臓内に石灰化した septa がいくつもあります。
「あの一、もしかして御実家は山梨ですか？」とお聞きしたところ
「えっ、何でわかるんですか？」というのです。「もしかして昔、日本住血吸虫に
罹ったことがありますか？」と聞いたところ「確かに 13 歳の時、住血吸虫になって入院した」
とのことでした。かつて山梨の笛吹川流域は住血吸虫の流行地でした。
まるで刑事コロンボになった気分でした。
横にいたナースにひどく尊敬されました。エッヘン。

<https://www.hitachi-aloka.co.jp/seminar/muse2/ch10/sub6/index.html>

(日本住血吸虫のエコー像:肝内網目状の線状高エコー)

日本住血吸虫は国内では山梨の笛吹川、佐賀県筑後川、広島県福山市あたりの地方病でした。
水田の側溝などの泥の上に中間宿主のミヤイリガイが生息していたのです。
側溝をコンクリートのU字溝にしたり殺菌剤の使用によりミヤイリガイは激減していったのです。

Tartar emetic (吐酒石) の tartar は液体からの結晶で歯石の意味もあります。
タルタルステーキのタルタルではありません。
じゃあ、タルタルステーキって何だろうと調べたところ、牛肉または馬肉を粗くみじん切り
にして調味料、薬味で味付けしたものだそうです。
何とタタール人のタタール(韃靼、だつたん)が語源です。

タタール人は馬に乗って遠征しましたが馬が死ぬとこれを食べました。
しかし乗馬用の馬はスジが多くてまずいので、これをみじん切りにして食べたのだそうです。
そして何とハンバーグはこれから生まれたと言うのです。この結びつきにはちょっと感動でした。

この総説でへーっと驚いたのは HCV の夫婦間の感染は極めて稀だということです。
HCV って小生、家族内発生するのだとずっと思い込んでいました。
確かに HCV 治療をしている男性の奥様を外来で調べたら陰性でした。
また小生の父が昔、胃潰瘍手術の輸血により HCV となり 40 年後に肝臓がんで死亡
しましたが家族は小生も含め HCV 陰性です。HCV 感染 20 年で肝臓線維化は 7%から 18%、
アルコールで肝硬変リスクは高くなります。
HCV で肝硬変になると年間 1 から 3%で肝臓がんを起こします。

HBV 感染は性感染ですが HCV は違うことに注意して下さい。
夫婦の 1 人が性病感染 (+) でもう 1 人は (-) の時、discordant partner と言うのだそうです。
よく芸能人が性格の不一致で離婚しますがこれも discordant partner でしょうか？
昔、長男に「パパ、芸能人って火の用心のこと？」と聞かれたことがありました。
「サラリーマンって強いが？」という質問もありました。
長女が昔「パパ、おいしい毒リンゴはいかが？」と言うので、「そんなもん、誰も食わんよ」
と冷たく答えました。

昔、長女に「パパ好き？」と聞いたところ
「うん、好き。童々(トントン:昔上野にいたパンダ)も。」という返事でした。
パンダと同列かい！

妊婦の HCV と児への垂直感染の自然歴はよくわかりませんが垂直感染は 2 から 8%、
垂直感染予防に帝王切開が良いのかどうかは RCT がなくてわかりません。
なお、2000 年以降、HCV 陽性の MSM (men who have sex with men) の男性の sex で
HCV 感染が発生するようになりこれは経粘膜感染と思われます。
これは出血するような性行為の為と考えられています。
ただ彼らは静注薬を使用していることも多く「性行為で本当に感染するかどうか
はっきりしない」そうです。HCV 感染した MSM の 25%は 2 年以内に HCV 再感染するそうです。

米国の囚人は平均より 10 倍から 20 倍 HCV 保有率が高く、静注や tattoo、ピアスによるそうです。
昔、背中に観音様の大きな刺青を入れたきれいな女性がいらしたのですが HCV 陽性でした。
剃刀、歯ブラシ、マニキュア、ペディキュア(甘皮を取る時出血するそうです)の共有も
要注意です。要するに血液で感染するからです。
だけど、歯ブラシを共有する人なんているんかいな。

HIV 感染者の 20-30%は HCV を合併し HCV 単独感染よりウイルス量が多いとのこと。
HIV 患者で HCV による肝疾患での死亡が増えているのです。
HIV/HCV 合併感染者は肝硬変、肝終末期への進行が早く interferon、ribavirin の反応も
悪くて問題になります。
また合併感染者で HIV に対し HAART (highly active anti-retroviral therapy)をやると
肝毒性を起こしやすいのですが、それでも合併感染早期に HAART が推奨されています。

2. 診断

HCV 感染は、感染 2 週までに HCV RNA が検出され数日から 6 週までに抗体陽性
(seroconversion)となります。ただし免疫不全では抗体が形成されないことがあります。
HCV 抗体(+)で RNA(-)は過去の感染です。
HCV 抗体(+)で RNA(+)が現在の感染になります。
だから抗体(+)なら RNA 計測を行います！
治療に対する反応は HCV RNA 計測で測定します。
RNA が 6 カ月以上持続すると慢性 C 型肝炎と言います。

急性 HCV のほとんどは無症状で黄疸を起こしません。感染後 10-14 週で transaminase が
上昇して気付くことがあります。患者の 15-20%は急性感染後、治癒します。
黄疸が出たり GPT(ALT: 小生未だに ALT って GOT だっけ、GPT だっけと迷う)が
上昇するとこれは旺盛な免疫反応の印でかえって自然治癒(viral clearance)
しやすいそうです。無症状だと慢性肝炎に移行しやすいのです。

急性 HCV の治癒因子は、女性(女性って C 型肝炎に強いんだあ！)、IFNL3 polymorphism、黄疸が出現すること、RNA 下降速度、高 ALT (GPT) 、血中 IP-10 高値などです。感染後 3 カ月は、特に黄疸が出れば自然寛解する確率が高いので経過観察し、12 週後 RNA 陽性は治療の適応になります。

「急性」HCV 治療は 24 から 48 週の peginterferon と ribavirin 併用が推奨されており DAAs (direct acting antiviral agents)治療は確立されていないそうです。HIV 合併がなければ peginterferon alfa 単独 24 週で 98%治癒するそうです。「急性」C 型肝炎は治療によく反応するようです。SVR(sustained virological response)は 65 から 85%以上です。

慢性感染での genotyping は重要です。タイプにより治療に対する反応がかなり異なるからです。HCV は mRNA と同じ向き(positive sense)の単鎖 9600kb RNA virus でヒトとチンパンジーのみにいるのだそうです。遺伝子の単位の kb は「気分ぶち壊し」ではなく「kilo base」で、DNA 塩基対 1000 個を表す単位だそうです。

HCV は 7 つの genotypes があり遺伝的に多様で、ビールスと人類の長い関わりが推定されます。Polymerase によるミス翻訳で遺伝的多様性が生じました。江戸時代の木版画や本は初版が一番高いのだそうです。版を重ねると木板が擦り減ってきて絵や字が汚くなるからです。初版と重版では価値が全く異なるそうです。HCV の IFNL3 遺伝子領域の polymorphism は感染の自然寛解を起こします。

HCV7 つのうち 1 から 6 までが研究されています。日本国内では 1b(インターフェロンが効きにくい)が 70-85%とほとんどで、2a が 10-15%、2b が 5%です。なお国内の血友病患者は米国の血液製剤を注射されたため 1a が多いそうです。北米とヨーロッパは 1a が多いのです。

下記の論文によると全世界 117 国 1217 研究をまとめると、世界で一番多いのは genotype 1 で 46.2%、そのうち 1/3 は東アジア、genotype 3 がその次に多くて 30.1%、次に genotypes 2,4,6 で、genotype5 は 1%未満だそうです。Genotype 1 と 3 は先進国、後進国どこにもありますが、4 と 5 は後進国に多いそうです。日本は 1b>2a>2b であることだけ覚えておきましょう。

Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes
Messina JP et al, Hepatology 2015, Jan;61(1)77-87

HCV genotype2 の特殊株発見により HCV 培養が可能になり HCV 理解が急速に進んだのだそうです。そしてキー蛋白分析で NS3 protease、NS5B polymerase が発見され新たな DAAs (direct acting antiviral agents)が開発されました。

この数年、急速に HCV 治療が進歩したのは HCV 培養が出来るようになったからなのかあと感心しました。

先日、当、西伊豆健育会病院の入院患者さん(伊豆土着)で HTLV1 リンパ腫が見つかりました。HTLV1 は母乳、性感染、輸血で感染します。

HTLV1 はもともと縄文時代人にあったらしく、弥生時代人が大陸から渡ってきてから国内の縄文時代人は北と南へ追いやられました。遺伝子解析から HTLV1 には二つの亜型、すなわち大陸横断亜型と日本亜型があります。

HTLV1 の LTR 領域を調べ、この領域の進化速度が 1.54/1000,000 変異/塩基/年と判っているので、これから計算すると、14,000 年前頃 HTLV1 大陸横断亜型キャリアを含むヒト集団が日本に定住しはじめました(縄文時代人)。

その後 3200 年から 4200 年前、おそらく朝鮮半島から、日本亜群を含む第 2 の縄文人集団が移入しました。

その後、弥生時代以後、HTLV1 を持たない第 3 の弥生人集団が更に本州に流入したと考えられています。

そのため HTLV1 は本州では流行しておらず日本亜型が本州西南部(九州、四国)に、大陸横断亜型が北海道と沖縄に多いのだそうです。

(東アジアにおける HTLV-1 の起源と進化の解明(口演)、本田徳鷹、長崎熱帯医学研究所、ネットでスライドが見られます)

ですから HTLV1 が見つかるのはアイヌ、秋田県飛島、隠岐、壱岐、対馬、沖縄諸島そして伊豆と伊豆諸島というわけです。

当院では HTLV1 は 2 例目です。伊豆にも縄文時代人の末裔がいたのです。

3. 治療

C 型肝炎治療は進歩が余りに速すぎてとても我々が片手間で治療できるようなものではないと思いました。2015 年の Harrison でさえ既に全く陳腐化しているのです。

消化器専門医にお願いするしかありません。

過去、1990 年代の C 型肝炎治療は Interferon α で SVR(sustained virological response: 治療後 24 週で HCV RNA 消失)は 7-10%でした。

インターフェロンは直接ウイルスを破壊するのではなく肝細胞表面に接着してウイルス破壊する酵素を誘導したりウイルス増殖に要する蛋白を阻害し「間接的」にウイルスを破壊するものです。しかし interferon α だと週 3 回の皮下注が必要で、とてもじゃないけど社会人が治療を受けるのは困難でした。

なお、治療で HCV RNA が 4 週で消失することを RVR (rapid virological response)と言い万歳 1 回、治療後 12 週で RNA 消失することを EVR (early virological response)と言い万々歳、

更に治療後 24 週持続して RNA 消失すると SVR (sustained virological response)と言い万歳三唱となります。

RVR(1 カ月), EVR(3 カ月), SVR(6 カ月)は肝炎治療でよく出て来ますので覚えておきましょう。

1998 年に Interferon α に ribavirin(核酸類縁体で RNA 合成阻害、レボトール、コペガス)の併用が始まり SVR は 25%位となりました。

更に 2001 年、インターフェロンに PEG (polyethylene glycol)をくっつけて半減期を 7 倍にした Peg-IFN が開発され週 1 回の注射で済むようになり SVR は 40-50%となりました。

やがて HCV 培養が可能となると急速に研究は進歩し 2011 年、

DAAs (Direct Acting Antiviral agents)と言われる、直接ウイルスを破壊する新薬が出現しました。

即ち第 1 世代 serine protease inhibitor (PI) の telaprevir と boceprevir です。

-previr というのは serine protease inhibitor を指す接尾辞(suffix)です。

ボケプレビルがなぜボケなのか、色々調べたのですがよくわかりませんでした。

従来の Peg-IFN と ribavirin に加えて PI (protease inhibitor) が加わることで高い治癒率 (SVR60-70%) が可能となりましたが初期 PI (telaprevir、boceprevir) は副作用が多かったのです。

2014 年からインターフェロン抜きの DAAs (Direct Acting Antiviral agents) のみの治療が始まりついに SVR90%以上が達成されました。

DAAs と言うと、何だか「猪木！猪木！」と猪木コールが沸き起こってきそうです。

DAAs とは HCV 攻撃の 3 つのターゲット、NS3/4A protease、NS5B polymerase、NS5A replication complex に対する攻撃薬です。

DAAs は 2011 年の第 1 世代 NS3/4A protease inhibitor の telaprevir、boceprevir の出現に続き、

2013 年に sofosbuvir、2014 年に simeprevir、daclatasvir、2015 年には ledipasvir、

paritaprevir、ombitasvir、dasabuvir、asunaprevir、beclabuvir など副作用の少ない

DAAs が続々と誕生しています。このうち asunaprevir は専ら日本国内で使われているようです。

ところで「何とか vir」って一体何だろうと調べたところ抗ウイルス薬のことを「- vir」

というのだそうです。接尾辞(suffix)です。

更に boceprevir や telaprevir の - previr は NS3/4A serine protease inhibitor のことです。

なお - mab は monoclonal antibodies、- ximab は一つ以上の抗原に反応するキメラ抗体、

- zumab はヒト化抗体(humanized antibody)、- tinib は tyrosine kinase inhibitors に使う

接尾辞だとのことです。これには「へー」でした。

猪木 (DAAs) 出現により Interferon や ribavirin なしの regimen (投薬計画) が

2015 年頃から出現してきました。つまり注射は不要で内服薬だけで済むという

福音(エバンゲリオン、ε υ α γ γ ε λ ι ο ν : good news)です。

しかしインターフェロン製造会社にとってはまさに黙示録(アポカリプス、世界の終末と再生)でしょう。

この総説では 2015 年には interferon-sparing regimens (IFN を節約する投薬)は Interferon-free regimens (IFN なしの投薬)に代わるだろうと言っています。つまり本年から IFN はあまり使われなくなるのです。

米国では 2014 年 10 月 10 日、ついに sofosbuvir+ledipasvir の合剤が承認されました。この合剤 1 錠だけ毎日内服すればよいのです。「Up to Date」では、genotype 1 で肝硬変がなく、かつ treatment naïve (過去一度も治療したことがないという意味)の場合、推奨ナンバーワン治療がこの合剤です。

2015 年には paritaprevir+ombitasvir+dasabuvir の 3 剤合剤(3D combination)が承認されるそうです

日本国内では、genotype 1 に対する DAAs のみの治療としては daclatasvir+asunaprevir となっています(2015 年 8 月の C 型肝炎治療ガイドライン)。

両者とも、つい今年の 2014 年 9 月に承認されたものですがその優れた効果、少ない副作用からもう推奨治療になっているのです。

DAAs (direct antiviral agents) を分類すると下記の通りです。

【DAAs の分類】

• NS3/4A protease inhibitors (全部 - previr という名前です！)

限られた genotype に有効、中等度の効力、抵抗性(resistance)弱い。

第 1 世代: telaprevir、boceprevir、

第 2 世代: simeprevir (ソフリアード)、asunaprevir (日本、スンベプラ)、

vaniprevir (バニヘップ)、sovaprevir、faldaprevir

• NS5A direct inhibitors:

色々な種類の genotype (1-4) に有効で強力だが抵抗性低いので IFN や ribavirin と併用。

Daclatasvir (ダクルインザ)、ledipasvir、samatasvir、

• NS5B polymerase inhibitors:

Nis (nucleoside polymerase inhibitors)

色々な genotype に有効、中等度効力、抵抗性(resistance)強い。

deleobuvir

NNIs (nonnucleoside polymerase inhibitors)

限られた genotype に有効、中等度効力、抵抗性弱い。

sofosbuvir

また HCV 攻撃のターゲットとなる NS3/4A protease、NS5B polymerase、NS5A replication complex ですが、まるで AKB48、SKE48、HKT48 の揃い踏みみたいですが一体何のことだろうと調べてみました。

HCV ビールスは 9600 のアミノ酸からなりますが、これを構造蛋白 (structural proteins) と非構造蛋白 (non-structural proteins) とに分けます。
構造蛋白とは、ビールスを構成する蛋白で、家の敷地や建材みたいなものです。
非構造蛋白とはビールスを直接構成するものではありませんが、家を作るに必要なローンのようなソフトのことです。昔、小生我が家を建てた時、莫大なローンを抱え、これに懲りて家族で人生ゲームをやる時は、家はかならずアパートにしていました。

HCV 遺伝子では非構造蛋白が NS1-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B と並んでいるのです。NS とは nonstructural (非構造) のことです。

この内、NS3 と NS4A が serine protease をつくる遺伝子でありこれを阻害するのが何とか - previr です。NS5A は interferon resisting protein、NS5B は RNA polymerase を作る遺伝子で、これらを阻害するのが何とか - vir です。

イ) genotype 1 に対する治療

日本国内では日本肝臓学会からつい先日 2015 年 8 月に C 型肝炎治療ガイドライン (第 3.5 版) が出ました (ネットで見られます。簡易版もあります)。

米国と日本では genotype が異なりますので、日本のガイドラインに沿うべきでしょう。

治療は必ず最新版のガイドラインに従って下さい。

また治療は専門医の先生にお任せするべきです。

www.jsh.or.jp/medical/guidelines

(日本肝臓学会ガイドライン)

国内では治療対象となるのは GPT(ALT)30 以上、血小板 < 15 万 / μ l の時で、全例抗ウイルス療法の治療対象になります。

国内のガイドラインでは高齢者、非高齢者、線維化進展例・軽度例にわけて治療します。

現在 (2015 年 8 月) 国内で使われている DAAs は下記 6 種です。

なお telaprevir は第 1 世代 PI で副作用が多いので既に使われなくなりました。

- NS3/4A PI 阻害薬: telaprevir、simeprevir、asunaprevir、vaniprevir、
- NS5A 複製複合体阻害薬: daclatasvir、
- NS5B 阻害薬: sofosbuvir

国内で genotype 1 型に対する日本肝臓学会推奨の治療は次の 2 つです。

① interferon-sparing (節約) regimen

simeprevir (ゾリアード) + Peg-IFN (ペガシス、ペグイントロン) + ribavirin (レベトール、コペガス)

初回治療例は SVR12 週 89%

②interferon-free (使用しない) regimen (DAAs のみの regimen ということ)
daclatasvir (ダクルインザ) + asunaprevir (スンベプラ) : 初回治療例は SVR12 週 89.1%

それにしても商品名が覚えにくい変わった名前だよなあと思いました。
スンベプラって何だかすごい(すごい静岡弁)。

従来、genotype 1 に対しては Peg-IFN+ribavirin で治療されていましたが 2011 年に PIs (protease inhibitors : telaprevir か boceprevir) 追加で SVR が更に改善されました。PI 投与で 50-60% は RVR (rapid virological response: 4 週で RNA < 15IU/ml) 達成できます。また治療は 6 カ月に短縮されました。
しかし PI は副作用が多く現在は新たな DAAs が追加されるようになり、そして 2015 からはインターフェロンを使わない DAAs のみの組み合わせとなるだろうというわけです。

ところで RNA の単位ですが、感染者では 1 日 10 の 12 乗個の膨大なウイルスが産生されます。RNA が 15IU/ml というのはウイルスが 15 個/ml でこれが RNA 検出限界下限です。10 の何乗個というと 0 の数を間違いやすいので、log IU/ml という単位を使うようになったのだそうです。log の底は 10 です。
ですから 2 log は 10 の 2 乗の 100、3 log は 10 の 3 乗の 1,000、4 log は 10 の 4 乗の 10,000 です。

というわけで RNA の検出限界下限の 15 IU/ml は 1.2 log/ml、つまり 10 の 1.2 乗です。一方、RNA 検出限界上限は 6,300 万個/ml で 7.2 log/ml、つまり 10 の 7.2 乗です。なお log/ml と log IU/ml は同じです。

日本では九九のように掛け算を語呂よく暗記する方法がありますがヨーロッパではなかったため足し算はできても掛け算が苦手な人が多く、それで対数が生まれたようです。対数により掛け算が足し算になるからです。
材木店をやっていた義父は掛け算の九九だけでなく割り算の九九(1 で割るのは不要なので八算という)も知っていました。
江戸時代から昭和初期まで広く教えられそろばんを使ったようです。

「二一天作の五(にいちてんさくのご)」は 1 を 2 で割ると 5 が立つという意味で天作はその桁の玉を全部払って五玉をたてることです。
「三一三十一(さんいちさんじゅうのいち)」は 1 を 3 で割ると 3 が立って 1 余る、
「ひちろくはちじゅうし」は 6 を 7 で割ると 8 が立って 4 余ると言う意味です。
この割り算九九(八算)を失ってしまったのは誠に惜しいと思います。

学生の時、米国の検査会社の方と秋田の旅館に泊まったのですが、その方がそろばんにひどく興味を持ち店主にそろばんをやらせてもらいました。
それまで加減計算しかできないと思っていたそうですが乗除もできるのに大変驚いていました。だけど医者になってから本当に数学って使わないよなあと思います。
統計学は絶対必要だけど自分で計算するわけじゃなし、加減乗除だけで何十年なんとか乗り切ってきました。

2011年からの第1世代PIs (protease inhibitors) 治療は重大な副作用がありました。Telaprevir の副作用は貧血、痒み、吐気、下痢、直腸肛門不快感(Anorectal discomfort)、また4%はひどい皮膚炎を起こし中止を要します。稀に好酸球増多、Stevens-Johnson も報告があります。Boceprevir の副作用は貧血、味覚異常 (dysgeusia)があります。

第1世代PIs はこのような多彩な副作用があり、新たなDAAs が開発されました。すなわち2014年頃から simeprevir、daclatasvir (NS5A inhibitor)、sofosbuvir (a uridine nucleotide prodrug NS5B polymerase inhibitor)などが登場し、これらを Peg-IFN と ribavirin、つまり3種類を12-24週併用するのです。これを interferon-sparing (節約)regimens と言います。

未治療の HCV genotype1 の80-90%がこの治療に反応します。しかしこの総説によるとこの interferon-sparing (節約)regimens は2015年頃から Interferon-free regimens、つまりインターフェロンを使わない方法に代わるだろうというのです。

そして2015年以後主流となるであろう interferon-free regimens は、この総説によると下記のようなようです。

とにかくうんざりする位、色々な組み合わせがありますが、これらDAAsによりSVRは90%を超えるようになったのです。

【genotype 1 に対する interferon-free regimen】 この総説では以下の通りです。

- sofosbuvir+daclatasvir または
- sofosbuvir+ledipasvir
は未治療 genotype1,IFN non-responder で極めて有用、
- 未治療群で sofosbuvir+ledipasvir 12週で SVR97% (ION-1)、
- 既治療群で sofosbuvir+ledipasvir 12週で SVR93%(ION-2)、
- よく代償された肝硬変で sofosbuvir+ledipasvir+ribavirin 12週で SVR96%
- よく代償された肝硬変で sofosbuvir+ledipasvir 24週で SVR97%。

ロ) genotype 2-6 の治療

Genotype 2 から6 に対しては従来の Peg-IFN と ribavirin でも有効ですが、DAAs のみの組み合わせで SVR は90%を越えますのでこれになっていくでしょう。

日本肝臓学会推奨は下記の組み合わせです。

- sofosbuvir+ribavirin: 第1選択。初期治療で実に SVR98%、再治療で95%
- または
- 高ウイルスで Peg-IFN+ribavirin
 - 低ウイルスで Peg-IFN 単独

The Lancet 総説によると genotype 2-6 の治療は下記の通りです。

1) Peg-IFN+ribavirin

genotype 2 で SVR85-90%, genotype 4 で 43-70%、genotype 6 で 60-85%です。
genotype 3 は SVR 低く肝硬変合併で再発率高いそうです。

2) Genotype2-6 に対する interferon-sparing(節約) regimens としては

- genotypes 2 か 3 に対し daclatasvir+Peg-IFN+ribavirin 12 から 16 週で
genotype 2 は SVR83%、genotype 3 は SVR 70%
- sofosbuvir +Peg-IFN+ribavirin 12 週と併用は全 genotypes に有効。
genotype 2 で SVR96%、genotype 3 で 83%(LONESTAR-2)。
- 既治療、肝硬変の genotype 3 は Peg-IFN+sofosbuvir+ribavirin 12 週

3) Interferon-free regimens for genotypes 2 and 3

- genotype 2 に sofosbuvir+ribavirin 12 週で SVR97%、genotype 3 には 24 週必要。
これは日本肝臓学会推奨治療と同じです。
- 既治療、肝硬変のある genotype 3 では sofosbuvir+ribavirin 24 週で反応 62%、
- 未治療、肝硬変がなければ上記で SVR94%。
- genotype 2 か 3 で daclatasvir+sofosbuvir で SVR94-100%。

というわけで、やっぱりインターフェロンを使わない regimens の方が優れるようです。

それでは The Lancet、C型肝炎総説要点 24 の怒涛の反復です

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

-
- 夫婦間の HCV 感染は極めてまれ。
 - HIV/HCV 合併は肝硬変、肝終末期への進行速く治療の反応も悪い。
 - HCV 感染 2 週までに RNA(+), 数日-6 週までに抗体陽性(seroconversion)となる。
 - HCV 抗体(+)で RNA(-)は過去の感染。
 - HCV 抗体(+)で RNA(+)は現在の感染。

 - RNA6 カ月持続すると慢性 C 型肝炎という。
 - 急性 HCV で女性、黄疸、GPT 上昇は治癒しやすい。
 - 急性 HCV12 週後 RNA(+)は治療の対象。
 - 日本国内のサブタイプは 1b > 2a > 2b。
 - HCV 培養可能となり研究が急速に進んだ。

 - RVR(rapid virological response)は治療後 1 カ月で RNA 消失。
 - EVR(early virological response)は治療後 3 カ月で RNA 消失。

- SVR(sustained virological response)は治療後 6 カ月で RNA 消失。
- 治療は 2010 年まで Peg-IFN+ribabirin だった。
- 2011 年から DAAs(direct acting antiviral agents)使用開始。

- protease inhibitor の telaprevir、boceprevir は副作用が多かった。
- 2011 年以降 Peg-IFN+ribavirin+DAAs の interferon-sparing regimen になった。
- 2015 年以降は IFN を使わない DAAs のみの interferon-free regimen になろう。
- 国内で HCV 治療対象は GPT30 以上、血小板 15 万以下。
- RNA 検出限界下限の 1.2 log/ml は 10 の 1.2 乗個 (15 個/ml) のこと。

- RNA 検出限界上限の 7.2 log/ml は 10 の 7.2 乗個 (6,300 万個/ml) のこと。
- previr は protease inhibitor のこと、-vir は抗ウイルス薬のこと。
- 国内で genotype 1 に daclatasvir+asunaprevir 推奨:初回治療 SVR12 週 89.1%。
- 国内で genotype 2 に sofosbuvir+ribavirin 推奨。初期治療 SVR98%、再治療 95%。