

慢性肝疾患治療の新時代 ～ウイルス性肝炎と肝硬変～

高 村 昌 昭

新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野

A New Era of Treatment for Chronic Liver Disease: Viral Hepatitis and Cirrhosis

Masaaki TAKAMURA

Division of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

要 旨

慢性肝疾患の治療には、その原因に対する治療と合併症に対する治療がある。各種慢性肝疾患に対する原因治療は、C型肝炎のように確立したものと非アルコール性脂肪肝疾患のように確立していないものがある。最近、肝性脳症や腹水といった合併症を有する慢性肝疾患に対する新たな薬剤が登場した。肝不全の回避と肝発癌抑止による生命予後ならびにQOLの改善を目指すという本疾患の治療目標が、長期的な意味で達成できることを期待したい。

キーワード：慢性肝炎，肝硬変，QOL改善，肝不全回避，肝発癌抑止

はじめに

慢性肝疾患とは、6ヶ月以上炎症が持続している肝疾患と、その進行した肝硬変まで含む肝疾患群と定義される。その原因として、日本では以前よりB型・C型肝炎ウイルスが多く、最近ではアルコールや非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）も増えてきている。他にも自己免疫機序（自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎）、代謝異常（Wilson病、ヘモクロマトーシス）、薬剤（イソニアチド・メチルドパ）等に起因するものが知られている。慢性肝疾患に対する治療は、原因に対する各疾患固有の治療と併行して、合併症に対する治療を行う必要がある。最近これらの治

療に対する多くの新たな薬剤が登場している。本稿では、代表的な慢性肝疾患に対する日本における現状と固有の治療薬、肝硬変合併症に対する新たな治療薬について概説する。

代表的な慢性肝疾患の概要とその治療

1. B型肝炎ウイルス（HBV）

わが国におけるHBVキャリアは、約130～150万人と推定されている。HBVキャリアの主な感染経路は母児感染と幼少時の水平感染であるが、最近では欧米型である遺伝子型Aによる成人の水平感染も問題になっている¹⁾。わが国では、1986年から開始されたB型肝炎母子感染防止事

Reprint requests to: Masaaki TAKAMURA
Division of Gastroenterology and Hepatology,
Graduate School of Medical and
Dental Sciences, Niigata University,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器内科学分野

高 村 昌 昭

業により、児のHBVキャリア率はきわめて低率となり、また2017年から開始されたユニバーサルワクチネーションにより、HBVキャリアはさらに減ることが予測されている。わが国で使用可能な治療薬としては、インターフェロン(IFN)と核酸アナログ製剤がある。IFNは、抗ウイルス蛋白誘導による抗ウイルス作用と免疫賦活作用を併せ持つ。核酸アナログ製剤は、直接的ウイルス複製阻害作用を有し、抗ウイルス効果はIFNよりも優れるが原則長期継続投与が必要である。エンテカビル、テノホビルジソプロキシル酸塩、テノホビルアラフェナミドが現在主流の薬剤である。これらは耐性株の出現が非常に低く(0~数%)、副作用の少ない薬剤である。治療薬の選択にあたっては、自然経過や各薬剤の特性を理解し、個々の症例に応じて方針を決定する必要がある。

2. C型肝炎ウイルス(HCV)

わが国におけるHCVキャリアは、約100~150万人と推定されており、慢性肝疾患の約70%がHCV感染に起因するとされるが、現在では減少傾向にある。肝線維化の進展に伴い年発癌率が上昇し、中等度の線維化で約2%、肝硬変では約8%といわれている²⁾。現在HCVキャリアは高

齢化が進んでいることが問題とされているが、これは線維化の程度によらず高齢者は発癌しやすいことが理由である。わが国のHCV遺伝子型の約70%を占める1b型高ウイルス量症例に対する治療の変遷を表1に示す。IFN単独療法の奏功率は約5%であったが、ペグインターフェロン(Peg-IFN)+リバビリン併用療法で奏功率は約50%となり、2014年よりIFNフリー直接作用型抗ウイルス薬(DAA)が登場し、現在主流のDAAは95%を超える高い奏功率を示す。最新のC型肝炎治療ガイドラインでは、DAA治療歴なしの慢性肝炎・代償性肝硬変の初回治療に対し、IFNフリーDAA治療が推奨されている。

HCV排除後の発癌抑制効果は、十分なエビデンスのあるIFN治療と同程度の効果がIFNフリーDAA治療に関しても得られるとする報告が増えている。しかし発癌リスクが完全に消失するわけではないため、従来から報告されているような高齢・男性・線維化進展例等のリスク因子を考慮し、定期的な肝癌に対するスクリーニングの継続は必要である。

3. 非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)

NAFLDは進行することのまれな非アルコール

表1 1b型高ウイルス量のC型肝炎症例に対する抗ウイルス療法の変遷

		奏功率
1992年	インターフェロン(IFN)単独療法	約5%
2001年	IFN+リバビリン(RBV)	約20%
2004年	Peg-IFN(ペグインターフェロン)+RBV	約50%
2011年	テラプレビル+Peg-IFN+RBV	73%
2013年	シメプレビル+Peg-IFN+RBV	89~92%
2014年	ダクラタスビル(DCV)+アスナプレビル(ASV)	85%
	パニプレビル+Peg-IFN+RBV	84%
2015年	ソホスブビル+レジパスビル	100%
	オムビタスビル+パリタプレビル+リトナビル	95%
2016年	エルバスビル+グラゾプレビル	97%
	DCV+ASV+ベクラブビル	96%
2017年	グレカプレビル+ピブレンタスビル	99%
2019年	ソホスブビル+ベルパタスビル	97%

性脂肪肝 (NAFL) と肝硬変や肝がんに行進することのある非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に分類される。わが国の 2012 年の多施設検診データに基づく NAFLD 疫学調査では、その有病率は 29.7% で、男女別では男性 41.0%、女性 17.7% と男性が高率であった。また発症年齢にも違いがあり、男性は中年層が多いのに対し、女性は高齢層ほど多くなることが明らかになった³⁾。最近のわが国の患者数は、2016 年の報告で NAFLD が約 2,300 万人、NASH が約 400 万人と推定されている⁴⁾。確定診断は肝生検組織診断であるが、NASH や肝線維化進展の可能性が高い症例をフィブロスキャン、MR エラストグラフィ等の画像検査や FIB4 index、NAFIC score 等のスコアリングシステムを用いて診断することが日常診療で行われている。わが国のガイドラインの治療アルゴリズムでは、NAFL は生活習慣の改善を図り、NASH は肥満があれば食事・運動療法による減量を、肥満がない場合、基礎疾患 (2 型糖尿病・高コレステロール血症・高血圧) があれば基礎疾患それぞれに適応の薬剤投与に適宜ビタミン E を、基礎疾患がなければビタミン E 投与が推奨されている。現時点では NAFLD/NASH の改善のために開発され、認可された薬剤は世界的にもなく、様々な候補薬剤の治験が行われている。

4. 慢性化する E 型肝炎ウイルス (HEV)

わが国の E 型肝炎の感染源は、ブタ・イノシシ・シカ等の肉や内臓を生あるいは加熱不十分な状態で食することで感染することが多い。少数ではあるが、輸血による感染も忘れてはならない。日本赤十字社では、献血血液に対する HEV-NAT (核酸増幅検査) の全例検査を実施する方向で準備が進められている。一般的には不顕性 (無症状のこと) あるいは急性 (一部劇症化もあり) の経過をたどるウイルスと認識されているが、最近、臓器移植患者のような免疫能が低下した患者では、6 割が慢性化することが報告されている⁵⁾。慢性化状態を放置すると、約 1 割の患者が肝硬変から肝不全の転帰をとる。急性 E 型肝炎の診断には IgA-HEV 抗体検査が有用であるが、免疫能が低下し

た患者では抗体陽性率が低いことから、慢性 E 型肝炎の診断には HEV-RNA 検査が必須である。

慢性 E 型肝炎に対する第一選択薬はリバビリン (適応外使用) である。本薬剤は C 型肝炎に対する抗ウイルス療法として、IFN 製剤との併用で使用されてきた薬剤である。慢性 E 型肝炎に対する奏効率は 7 割を超える。当科でも、病院倫理委員会承認後に腎移植後の慢性 E 型肝炎 2 症例に本薬剤が奏効した⁶⁾。最近は様々な疾患で宿主の免疫能に影響を及ぼすような新薬が多く登場しており、E 型肝炎の慢性化は今後注目すべき疾患である。

慢性肝疾患 (肝硬変) に対する新たな治療

肝硬変は長期わたる肝組織の傷害に基づく変化で、慢性肝炎あるいは慢性肝障害に起因する。自然経過としては、肝機能が良く保たれ無症候性の代償性肝硬変から、肝性脳症・腹水・出血傾向などの肝不全に起因する症状が出現する非代償性肝硬変へ進行する。当院の肝硬変症例の成因の変遷を示す (図 1)。当院では全国調査と比べて、アルコール症例の割合の増加が目立つ。肝硬変の重症度分類としては、肝性脳症・腹水・血清ビリルビン値・血清アルブミン値・プロトロンビン活性値からなる Child-Pugh 分類があり、この 5 項目 (程度により、各項目 1~3 点) を点数化した合計点数により、A から C に分類される。この分類別の 3 年生存率は、おおよそ A で 90%、B で 70%、C で 30% である。最近登場している合併症に対する新薬は、QOL の改善だけではなく生命予後の延長が報告されている薬剤もある。

1. 肝性脳症に対する新たな薬剤

—リファキシミン—

肝性脳症とは、肝の解毒・代謝能低下あるいは門脈大循環短絡に伴い、門脈内の昏睡起因物質が大循環に流入するために起こる代謝性脳症である。これまでに様々な脳症誘発因子が推定されているが、現在もアンモニアが最も重要な因子であり、その対策が欠かせない。わが国では、アンモ

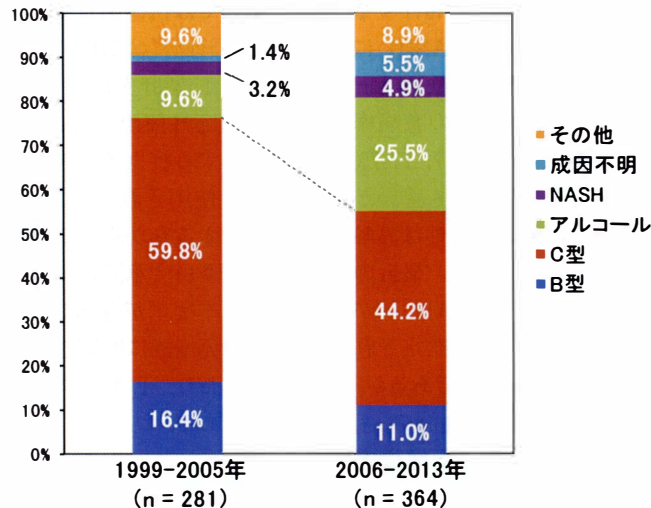


図1 当院肝硬変症例の期間別成因割合

ニア産生菌の抑制により高アンモニア血症を改善する抗菌薬として、硫酸カナマイシンや硫酸ポリミキシン B が使用されてきたが、腸管からの吸収(約5%)による腎障害等の副作用もあり長期連用に適した抗菌薬ではない。またこれらは適応外使用となる。

リファキシミンは腸管難吸収性のリファマイシン系抗菌薬で、腸管からの吸収が0.4%未満と少ないため、腸管内で抗菌作用を発揮し、血中移行に伴う副作用が少なく安全性が高い。本薬剤の有効性は、6ヶ月間投与において脳症再入院リスクを50%減少させた⁷⁾。Child-Pugh 分類 grade B/C のアルコール性肝硬変症例に対する投与において、生存率の改善効果が報告されている⁸⁾。

2. 肝性浮腫に対する新たな薬剤

—トルバパタン—

肝性浮腫は、全身循環因子、腎性因子、肝性因子など、種々の因子が相互に影響し発生する。これまでもその成因として underfilling 説、overflow 説、末梢動脈拡張説等の仮説が提唱されてきた。詳細は成書にゆずるが、これらの諸説が個々の症例で相互作用して肝性浮腫が形成されると考えられる。肝性浮腫の薬物療法の第一選択薬

は抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンである。効果が不十分な場合、ループ利尿薬であるフロセミドを併用する。フロセミドの増量は腎機能保護の観点から、20mg/日程度にとどめ、入院のうえトルバパタンを使用する。トルバパタンはバソプレシン V₂ 受容体選択的拮抗薬で、腎集合尿管に存在する V₂ 受容体に選択的に結合し、アクアポリン-2 の発現を抑制し、水の再吸収を阻害する。3.75mg/日より開始し、投与後3-5日経過観察し、尿量増加や体重減少が十分得られない場合、肝性浮腫の最大用量である7.5mg/日に増量する。体重が1週間1.5kgの減少および浮腫・腹部膨満感・呼吸困難等の症状の軽減が得られた場合、効果ありと判断する。投与前 BUN 値の低い症例は治療効果が得られやすいことが報告されている⁹⁾。肝性浮腫を有する肝硬変患者の肝予備能や肝細胞癌の有無等の背景因子を1:1の傾向スコアマッチングさせた後ろ向き研究において、トルバパタン使用群の有意な生存率改善が報告されている¹⁰⁾。

3. こむら返りに対する新たな薬剤

—レボカルニチン—

こむら返りは有痛性の痙攣(筋肉の急激な収

縮)で、肝硬変になると出現頻度が高くなり、半数以上で週一回程度の出現がみられる。生命に直結しないが、QOLを著しく損ねる合併症の一つである。肝硬変に伴うこむら返りの発生機序は十分解明されていないが、一つの仮説として、肝硬変の低栄養状態によるカルニチン欠乏がある。カルニチン欠乏により、筋細胞内ミトコンドリアでのATP産生が低下し、筋細胞内のカルシウム濃度調節やアクチン・ミオシン相互作用の障害を惹起し、こむら返りが発症するというものである。レボカルニチンはL体のカルニチンのことで、肝硬変患者への8週間内服(900mg/日 or 1,200mg/日)により、90%弱の患者のこむら返りの頻度を3分の1まで低下させ、用量依存的にこむら返り消失率が増加する(1,200mg/日、8週間で40%強)ことが報告されている¹¹⁾。レボカルニチン投与によるこむら返りに対する高い奏功率は上記の仮説を支持するものと考えられる。

4. 皮膚癢痒症に対する新たな薬剤

—ナルフラフィン—

慢性肝疾患患者におけるかゆみもQOLを損ねる合併症の一つである。かゆみには末梢性と中枢性があり、慢性肝疾患や慢性腎不全で生じるかゆみは中枢性のかゆみとされ、 β エンドルフィンやダイノルフィンといった内因性オピオイドが関与する。前者は μ 受容体(かゆみ誘導系)を活性化させ、後者は κ 受容体(かゆみ抑制系)を活性化させる。 μ 受容体が κ 受容体より相対的に活性化することでかゆみが発生すると考えられている。

ナルフラフィンは選択的に κ 受容体を活性化する κ 受容体作動薬で、既存の治療(抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬等)で効果不十分な透析患者や慢性肝疾患患者に対する薬剤である。国内第Ⅲ相試験において、肝硬変の原因によらずプラセボ群に比較して本薬剤のかゆみの評価法であるVisual Analogue Scale (VAS)の4週および12週時の有意な改善が報告されている¹²⁾。自験例においても、本薬剤の12週を越える長期投与における治療効果と安全性を確認している¹³⁾。

おわりに

C型肝炎ウイルスが多くの患者で排除される時代になったが、肝硬変患者が急激に減少するわけではなく、今後も肝硬変に対するトータルマネジメントは重要である。また身体障害者福祉法における肝機能障害の認定基準が見直され、Child-Pugh分類grade B(7点以上)まで認定対象が拡大されたことで、患者の自己負担額が軽減され、新薬も使用しやすい状況となった。今回概説した肝硬変に対する新薬を、従来の薬剤から変更あるいは併用し、肝硬変患者のQOLや生命予後の改善を期待したい。

文 献

- 1) Ito K, Yoneda M, Sakamoto K and Mizokami M: Virological and clinical characteristics of hepatitis B virus genotype A. *J Gastroenterol* 53: 18-26, 2018.
- 2) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G and Omata M: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med* 131: 174-181, 1999.
- 3) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T and JSG-NAFLD: Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 47: 586-595, 2012.
- 4) Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro

- F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S and Razavi H: Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 69: 896-904, 2018.
- 5) Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J and Rostaing L: Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 358: 811-817, 2008.
- 6) Yoshida T, Takamura M, Goto R, Takeuchi S, Tsuchiya A, Kamimura K, Tasaki M, Nakagawa Y, Saito K, Tomita Y and Terai S: Efficacy and safety of ribavirin therapy for chronic hepatitis E after kidney transplantation. *Hepatol Res* 49: 1244-1248, 2019.
- 7) Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E and Forbes WP: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 362: 1071-1081, 2010.
- 8) Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG and Ladas SD: Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 28: 450-455, 2013.
- 9) Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, Okada M, Hirano T and Fukuta Y: Real-world Effectiveness and Safety of Tolvaptan in Liver Cirrhosis Patients with Hepatic Edema: Results From a Post-Marketing Surveillance Study (START Study). *J Gastroenterol* May 9, 2020.
- 10) Hiramine Y, Uto H, Mawatari S, Kanmura S, Imamura Y, Hiwaki T, Saishoji A, Yada T, Inada Y, Sakamoto H, Higashi H, Kubozono O, Maenohara S and Ido A: Effect of Tolvaptan on the Prognosis of Patients with Hepatic Ascites. *Hepatol Res* 49: 765-777, 2019.
- 11) Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Gondo K, Asano Y, Hattori N, Tamaki N, Suzuki S, Yasui Y, Hosokawa T, Itakura J, Takahashi Y and Izumi N: L-carnitine Reduces Muscle Cramps in Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 1540-1543, 2015.
- 12) Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K and Nakamoto H: Efficacy of Nalfurafine Hydrochloride in Patients With Chronic Liver Disease With Refractory Pruritus: A Randomized, Double-Blind Trial. *Hepatol Res* 47: 972-982, 2017.
- 13) Kamimura K, Yokoo T, Kamimura H, Sakamaki A, Abe S, Tsuchiya A, Takamura M, Kawai H, Yamagiwa S and Terai S: Long-term efficacy and safety of nalfurafine hydrochloride on pruritus in chronic liver disease patients: Patient-reported outcome based analyses. *Plos One* 12: e0178991, 2017.
-