



重度肝硬変の新薬の開発が進展

© 2018年11月01日 06:00

[コメント](#)

3年生存率が30%程度といわれる予後不良な重度肝硬変(非代償性肝硬変)。現時点で有効な治療法はなく、重症化すると根本的な治療法は肝臓移植に限られる。武蔵野赤十字病院(東京都)消化器科部長の黒崎雅之氏は、ギリアド・サイエンシズが10月4日に開催したメディアセミナーで講演し、C型慢性肝炎が進行した非代償性肝硬変の治療の実態を解説するとともに、今後実用化が期待される新規治療法への期待を語った。

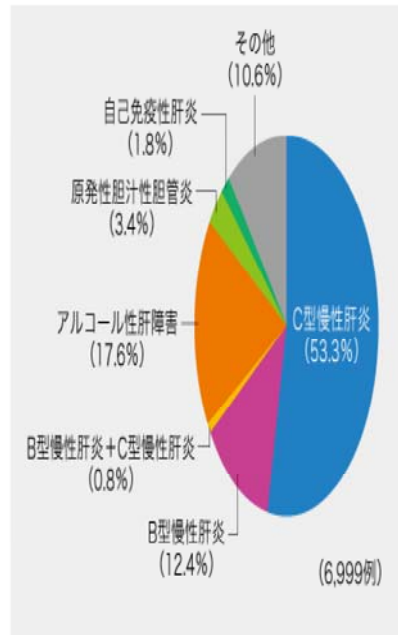


黒崎 雅之氏

C型肝炎に起因する肝硬変は減少

肝硬変とは正常な肝臓の細胞が壊れて線維組織に置き換わり、肝臓が硬く変質した状態をいう。原因疾患は、C型慢性肝炎が約53%で最も多く、アルコール性肝障害が約18%、B型慢性肝炎が約12%、その他にも原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などがある(図1)。黒崎氏によると、最近のトレンドとして、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬の相次ぐ登場により、C型慢性肝炎からの肝硬変への進展が減少しているという。

図1. 成因別に見た肝硬変の分類



(日本肝臓学会編:慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド2016、文光堂、2016)

肝硬変は重症度により2つのタイプに分類され、治療法が選択される。肝臓の働きがある程度保たれている状態を「代償性肝硬変」、これがさらに進んで必要な肝臓の働きが失われると「非代償性肝硬変」になる。国内の非代償性肝硬変患者数は約4万3,000人と推計される。

代償性肝硬変は臨床症状がほとんどないが、非代償性肝硬変に進展すると合併症による多様な症状が出現する。肝不全による黄疸、腹水・浮腫、肝性脳症の他、食道静脈瘤、門脈圧亢進症による消化管出血などが現れ、生命に危険が及ぶこともある。

3年生存率は3割と予後不良

国内における肝硬変患者の生存率を見ると、3年生存率は代償性肝硬変の94%に対し、非代償性肝硬変では31%に低下する。肝硬変の死因として最も多いのは肝細胞がんで半数を占め、肝不全、消化管出血、感染症と続く。

肝硬変そのものに対する有効な治療法はなく、肝機能の悪化を食い止め、現状を維持することが目標となる。肝障害の原因を解消するための治療が基本で、重症度や原因、年

年齢などに応じて治療法が選択される。ウイルス感染が原因の場合は抗ウイルス療法、アルコールが原因の患者には禁酒、自己免疫性肝硬変には免疫抑制療法を行う。

これらのうち、近年進歩が目覚ましいのはC型慢性肝炎から進展した肝硬変に対する治療法だ。「新しい抗ウイルス薬が相次いで登場し、代償性肝硬変の段階であれば原因ウイルスを排除できるようになった」と黒崎氏は指摘する。だが、非代償性肝硬変そのものに対する有効な治療法は現時点ではなく、アンメット・メディカルニーズが存在するという。

ウイルスを9割排除する新薬

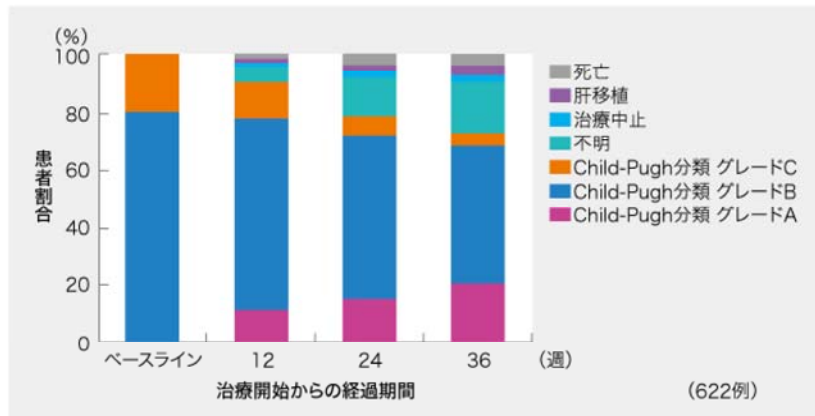
そうした中、国内ではC型非代償性肝硬変を対象にした新たな治療薬の開発が着実に進んでおり、早ければ来春には実用化が見込まれている。

最も早期に臨床応用が期待されるのが、経口の抗ウイルス薬だ。今年(2018年)5月にC型非代償性肝硬変の適応取得を目指し、経口抗ウイルス薬(直接作用型抗ウイルス薬: DAA)であるソホスブビル/ベルパタスビル配合剤の承認申請が行われている。その有効性を見ると、C型非代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、12週間の投与により、92%の患者でウイルス学的著効(SVR)が得られたことが報告されている。

海外では、DAAでC型非代償性肝硬変を治療すると、重度の肝硬変が改善するという報告もある。

黒崎氏は、C型非代償性肝硬変患者にDAAを投与し、肝機能の改善状況を検討した臨床データ(図2)を紹介。それによると、治療開始前にChild-Pugh分類(A、B、Cの3段階で評価)で肝硬変が最も進行したグレードCや、代償性から非代償性への過度期にあるグレードBだった患者の割合が、DAAの投与により減少し、最も軽度のグレードAの割合が増加した。この成績について同氏は「肝硬変で肝機能が低下した患者でも、治療によりウイルスが消失することで可逆的に回復する余地があることが示された」と考察。さらに「肝臓の線維化や炎症が改善し、肝細胞の働きが良くなっている可能性も考えられる。線維化した組織が全て元の状態に戻るわけではないが、複合的な要因で改善しているのではないか」との見方を示した。

図2. DAAを投与したC型非代償性肝硬変患者の予後



(El-Sherif O, et al. *Gastroenterology* 2018;154: 2111-2121. eg)

NASH由来の肝硬変の新薬開発が花盛り

黒崎氏によると、DAA以外に肝臓の線維化した組織を溶かす治療薬の開発も国内外で活発化しているという。ただし、この薬剤は食べ過ぎや運動不足などが原因で、近年患者数が増えているNASHから肝硬変に進行した患者を対象にしたもの。現状ではNASHに対する効果的な薬剤はないため、大きなアンメット・メディカルニーズが存在する。NASH患者では3～14年で約30～50%が肝線維化が進展するという報告(日本消化器病学会『NAFLD/NASH診療ガイドライン2014』)もあり、放置すると一部は肝硬変や肝がんに進行的ため、早期の実用化が待たれるところだ。

(小沼紀子)

関連タグ

消化器内科 その他感染症 新薬 肝臓