

第16回肝炎治療戦略会議の主な発言

肝炎研究 10 年戦略

1. 研究の現状及び課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

- B型慢性肝炎治療については、日本肝臓学会のガイドラインにおいて HBs 抗原陰性化が長期治療目標とされ、肝炎研究 10 年戦略（以下、戦略）においても HBs 抗原陰性化率を記載する必要がある。現時点では自然経過での HBs 抗原陰性化率は 10 年 5.4%、15 年 9.4%（長崎医療センターのデータ）であり、インターフェロン投与後の陰性化率（5 年 6.5%、10 年 15%、15 年 35%）に比べ低率である。
- 核酸アナログ製剤を長期投与した場合の薬剤耐性化については継続課題であり、新たに長期投与例で副作用としての腎障害・骨代謝障害等の問題点がある。
- ウイルスを完全に排除するための新規治療薬の開発は、B 型肝炎創薬実用化等研究事業で、すでに重点的に取り組まれている重要な課題であるが、引き続き継続が必要である。

② C型肝炎

- C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は、戦略作成当初と違い genotype 1b、高ウイルス量のいわゆるインターフェロン難治例に対してもプロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法により約 70~90%の SVR 率が得られるようになった。また、治療効果の予測には IL28B の遺伝子多型の解析が有効であり、この発見は日本が誇る研究成果である。
- 大きく記載を修正すべき点として、平成 26 年 9 月から慢性肝炎や代償性肝硬変に対して、インターフェロンフリー治療が保険適用となり、ウイルスの型によらず 90%以上の SVR 率が得られることや、インターフェロン不適格、不耐容や無効・再燃例に対しても広く治療が行えるようになった状況を盛り込む必要がある。
- インターフェロンフリー治療ではウイルスの薬剤耐性変異の他にも、治療に伴う B 型肝炎の再活性化や治療後の肝発がん等が課題である。
- 代償性肝硬変に対しては抗ウイルス治療が行われているが、非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療が無いことは、非常に重要かつ緊急の課題であり、戦略に掲げて国を挙げて取り組むべきである。

③ 肝硬変

- 非代償性肝硬変に対しては、肝移植以外に病態を改善させる確立された治療法及び治療薬は依然としてないため、新たな治療が求められていることを、引き続き課題として掲載する。
- 「根治」は非常に難しく、記載を「病態改善」に修正する。

④ 肝がん

- 肝がんの再発防止策の確立に向けて、再発機序の解明のための研究が引き続き必要である。
- 肝がんの5年生存率については、施設間でのばらつきがある可能性もあるが、おおむね現行の約30～40%と著変ない。

(2) 基礎研究

- C型肝炎では新規感染やインターフェロンフリー治療による完治後の再感染を防止することが今後の課題で、ワクチンの開発が望まれる。また、C型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明が進んだことが、直接作用型抗ウイルス薬の開発につながっており、今後もさらなる臨床応用に向けて、感染複製機構の解明に関する研究を進めていく必要がある。
- B型肝炎では、最近の研究でウイルスの感染培養系や感染動物モデルが作製されているが、まだ安定してどこの施設においても実施できる実験系ではないため、実験系の開発は引き続き課題である。感染複製メカニズムの解明については、NTCPがレセプターの一つであることが明らかとなったが、全体としては未だ十分には解明されておらず、引き続き研究が必要である。
- 現在の戦略には肝線維化の記載がないが、重要なテーマである。これまでの研究で肝線維化の機序の1つとして肝星細胞の活性化の関与が明らかになり、その他の細胞の関与も明らかとなってきているが、未だ不明な点が多く、肝硬変治療薬の開発に向け、さらなる基礎研究の推進と臨床医薬の開発が必要である。
- 肝発がんに関しても現在の戦略には記載がないが、肝発がんについては、繰り返す炎症、壊死、再生を背景に様々な異常が細胞に蓄積し、前がん病変から高分化型がんへ進行すると考えられ、肝発がん及び再発の予知と予防に関する診断法や治療法の開発に向けたさらなる基礎研究が必要である。

(3) 疫学研究

- 現在では、患者数の動向等の全国規模の疫学研究が実施されており、患者数等はかなり具体的になってきている。このようなデータは日本として必要で、今後研究の継続が必要である。
- 肝炎ウイルスの新規感染の原因についてはまだまだ不明な点が多く、このため十分な予防対策をとることができない。日本赤十字社の献血事業から得られたデータにより明らかになってきた点もあるが、今後は感染原因を明らかにする研究が必要である。
- これらのデータは肝炎対策を講じる際の根拠となる重要な基礎データである。

(4) 行政研究

- 現在の戦略では「研究の現状及び課題」の項には、行政研究の記載はないが、肝炎対策基本指針の改正案において、行政研究を戦略に位置づけ実施する、としているため、行政研究の記載を追加する必要がある。
- 国は平成 20 年度以降、肝炎の治療促進のための環境整備、肝炎ウイルス検査の促進、肝炎に係る診療及び相談体制の整備、国民に対する肝炎に係る正しい知識の普及啓発並びに肝炎に係る研究の推進の 5 本の柱からなる肝炎総合対策を進めてきているが、行政的な課題として、具体的には、利便性に配慮した検査体制、陽性者フォローアップ体制、肝炎医療体制、偏見・差別に対する具体的な対応策、就労支援などがある。
- これらの行政課題を考える際に、患者がどう考え、何に困っているのか、患者の視点から明らかにすることも大事である。

2. 今後の研究における方向性

(1) 臨床研究

- B型肝炎の治療目標を HBs 抗原の消失として、引き続き新規治療法の開発に向けた研究を行う必要がある。再活性化に対しては使用する薬剤の種類や対象疾患により再活性化のリスクが違ってくるようになってきており、こうしたリスクに応じた適切な検査内容や実施頻度等のフォローアップの方法を検討する研究が必要である。
- C型肝炎については、インターフェロンフリー治療の登場により、残された課題として、薬剤耐性の問題を解決することが非常に重要である。他にはインターフェロンフリー治療の功罪、具体的には治療後の肝がん発症率が予想されていたよりも高い可能性があることや、治療後の肝機能の改善具合等に関する研究が必要である。C型肝炎ウイルスに対するワクチンや非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の開発や確立に関しては前の議論で示されたように解決すべき課題である。
- 肝硬変については、肝炎対策基本指針の改正案においても肝硬変に対する医薬品や治療法の開発に重点化を図るとしており、戦略にも肝硬変の病態や QOL を改善させる治療を考慮した研究（抗線維化・脱線維化治療や肝再生治療、等）の推進を図ることを明記すべきである。
- 肝がんについては、発がん機序の解明に加え、発がん・再発の予知のための検査や予防薬・予防法の開発に関する研究が必要である。
- 経口感染するウイルス性肝炎についての記載があるが、E型肝炎が慢性化した症例の報告もあり、「具体的な研究課題」として、E型肝炎に関する治療薬の開発や慢性化の機序解明に関する研究を記載する。A型肝炎に関しては、最近では流行がないものの、一旦アウトブレイクすると大変な社会問題となるため、発生状況のモニタリング等の対策は必要である。
- NAFLD は有病率も高く、徐々に肝がんに占める非ウイルス性の割合も増加してきており、NAFLD/NASH の病態解明や治療等に関する研究を従来より積極的に進める必要がある。

(2) 基礎研究

- B型・C型肝炎ウイルスの感染培養系や感染動物モデルについては、より一層安定した実験系の開発が必要であり、また、肝炎ウイルスの感染機構・複製機構、病態発現及び病態進展機序については、十分には解明されておらず、引き続き研究が必要である。
- 肝硬変の治療薬や治療法の開発のためには、肝線維化機序の解明のための基礎的研究が重要である。
- 現行の戦略に記載されている以外には、今後肝炎研究に応用可能と考えられる新規技術の追加はない。

(3) 疫学研究

- 現在の戦略には「感染者数の実態を明確にするための全国規模の研究を継続的に行う」とあるが、感染者数だけでなく、患者数の把握も必要である。
- 肝硬変の罹患者数や重症度別の予後等の全国規模でのデータを把握する方法を研究する必要がある。

(4) 行政研究

- 行政研究としては、現行の戦略の記載に加え、肝炎ウイルス検査体制や陽性者フォローアップ体制、就労支援に関する研究も行うと追記する。
- 肝炎対策基本指針の改正案に記載されていることは、当然実行すべきとの観点から、指針の改正案の「第6 肝炎に関する調査及び研究に関する事項」において、「「肝炎研究10カ年戦略」に位置付け、これらの研究を実施する。」と具体的に記載されている、①肝炎ウイルスへの新たな感染の発生防止に資する研究、②肝炎ウイルス検査受検促進及び検査結果が陽性である者への効率的なフォローアップに関する研究、③医療機関において行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明及び情報提供の確実な実施に関する研究、④地域における病診連携の推進に資する研究、⑤職域における肝炎患者等に対する望ましい配慮の在り方に関する研究、⑥肝硬変、肝がん等の病態別の実態を把握するための研究、⑦肝炎患者等に対する偏見や差別並びにその被害の防止に資する研究、等を戦略の「具体的な研究課題」に追加記載する。
- また、指針の改正案の第6以外に、課題としてあげられている項目も、行政研究の「具体的な研究課題」に追記し、推進すべきである。

(5) B型肝炎創薬実用化研究

- この研究事業では大きく2つの流れがあり、1つ目は抗B型肝炎ウイルス活性を示す新規化合物を探索するもので、そのためには適切な動物モデルの確立などが必要になり、2つ目は既存の薬剤の中から抗B型肝炎ウイルス活性を検証するもので、こちらは医師主導の臨床試験などが必要になる。また、治療薬の候補物質をさらに見出すために、ウイルスの生活環及びそれに関連する宿主因子の解析に関する研究が引き続き必要である。

4. 戦略の目標

- 戦略の目標については、これまでの肝疾患の治療成績の目標以外に、臨床研究、基礎研究、疫学研究、行政研究、それぞれの研究領域毎の代表的な研究成果についての目標を設定し、臨床研究はさらにB型肝炎、C型肝炎、肝硬変、肝がんのテーマ毎に目標を設定すべき。

〈研究成果目標について〉

- 臨床研究の戦略目標は、B型肝炎においては、創薬研究の推進により新規治療薬を開発し、臨床試験に導入すること、C型肝炎においては、薬剤耐性ウイルスに効果のある治療法を開発すること、肝硬変においては、「根治」の表現は避けつつ、新規治療法を開発すること、肝がんにおいては、再発を含めた発がんの予知方法、予防方法を開発することとすべき。
- 基礎研究の戦略目標は、各領域で臨床応用に資する成果の獲得を目指すこととすべき。
- 疫学研究の戦略目標は、肝炎総合対策に係る施策の企画、立案に資する成果の獲得を目指すこととすべき。
- 行政研究の戦略目標は、肝炎ウイルス検査体制、陽性者フォローアップ体制、肝炎医療体制、差別・偏見による被害防止、就労支援等の行政施策に資する成果の獲得を目指すのではなく、他の目標設定と平仄をあわせて、もう少し一般化した記載にすべき。

〈治療成績の目標について〉

- B型肝炎について、現在の戦略目標ではインターフェロン治療によるVR率の改善を掲げているが、日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインに沿って、治療をインターフェロンに限らず、インターフェロン製剤や核酸アナログ製剤を使用しながらHBs抗原消失を目指すこととし、VR率の改善は削除すべき。具体的なHBs抗原陰性化率の目標に関しては、自然経過でのHBs抗原陰性化率がおおよそ年率1%であり、これを年率2～3%に引き上げることや5年後の目標として陰性化率を8%くらいにすることにしようか。一方、海外ではインターフェロン・核酸アナログを併用し年率8%まで上昇したとの報告もある。
- C型肝炎治療について、ウイルス排除はあくまで100%を目指すべきだが、実際には非代償性肝硬変患者に用いる抗ウイルス療法が無いことや、腎障害などの合併症により十分に治療できない方がいるために100%は難しい。最終的には慢性肝炎から代償性肝硬変は95～100%ウイルス排除を目指して肝がんの抑止を目指す、非代償性肝硬変においては新たな治療法開発を目指すこととすべき。
- 肝硬変について、現在の戦略目標では非代償性肝硬変（Child-Pugh C）の5年生存率の改善を掲げているが、Child-Pugh Cの患者がなかなか5年生存できないためデータを出すことが難しい。しかしながら様々な施策をする上で、参考とされる大切なデータであり、Child-Pugh A、B、Cと重症度毎の肝硬変のデータは明確に把握しておくべきである。山梨大学や長崎医療センター等の単施設からのデータしか得られない状況でもあり、定性的な目標として、ウイルスを排除し肝がんへの移行を阻止すること、並びに肝硬変の病態の改善を図ることから、生命予後とQOLの改善を目指すことを目標としようか。
- 肝がんについて、現行の戦略目標では進行肝がんの5年生存率を改善することが記載されているが、高齢化が進むなか、生存率の改善を目標として掲げることが適切ではない可能性がある。肝炎対策基本指針の改正案では、ウイルス性肝硬変・肝がんに移行する方を減らすことを目標にしており、戦略目標は発がん率を減らすこととすべき。