

巻頭言

既存抗ウイルス療法の限界

田中 榮司*

ウイルス感染症はワクチンの開発がその撲滅に大きな役割を果たす。世界保健機関はB型肝炎ウイルス(HBV)感染症の撲滅を目指し、1991年にHBワクチンのユニバーサルワクチネーションを世界に勧告した。この勧告により、2014年までに184の国で導入され、感染者減少の成果が得られている。日本では1985年からB型肝炎母子感染防止事業が開始され、1995年には母子間感染によるキャリア化率は0.024%まで低下した。一方、日本でのユニバーサルワクチネーションの導入は遅く、2016年にHBワクチンが定期接種化されたところであり、この効果の検証は次の課題である。

HBワクチンの導入により将来HBV感染者は激減すると予測されるが、目の前には治療の必要なB型肝炎の患者が多く残されている。B型肝炎の治療は、HBVキャリアの自然経過をベースに考えると、いかに慢性肝炎・肝硬変から肝発癌に至らないようにするかが課題である。すなわち、早期にHBVの活動性を低下させ、非活動性キャリアから回復期にすることが治療目標とされている。HBVキャリアの多くは自然経過で治療目標に到達することが知られており、このように良好な経過をとる症例は治療の必要がない。これに対し、肝炎を発症してもウイルスの活動性が十分低下しない症例は積極的な介入が必要である。

現状、B型肝炎の抗ウイルス薬は核酸アナログ(NUC)とペグインターフェロン(Peg-IFN)である。NUCは、多くの症例で肝炎を速やかに鎮静化させる。また、経口薬で副作用も少ないことから広く用いられている。しかし、肝発癌は抑制するものの、その効果は十分とはいえない。具体的には、NUC治療が導入された後もB型肝炎の症例数はあまり減少していないことが知られている。Peg-IFNの48週投与は2011年から可能になったが、有効率は低く、本来自然軽快しやすい症例で有効となりやすい傾向があり、その効果は十分とはいえない。組み合わせ治療も試みられている。NUCとPeg-IFNをタンデムに繋げて使用するシーケンシャル治療は、当初の報告では高い著効率が示唆されたが、その後の検証では

Eiji Tanaka

*信州大学医学部地域医療推進学教室(〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1)

十分な治療効果は得られていない。NUC と Peg-IFN を同時に使用する併用療法も、最初の報告では高い HBs 抗原消失率を示したが、日本での検証では不十分な治療成績である。

HBV 活動性の評価には HBV DNA の測定が基本であるが、近年、HBs 抗原や HBcr 抗原などのウイルス抗原定量が新しい指標として注目されている。とくに NUC 治療例では肝細胞中の HBV covalently closed circular DNA (cccDNA) 量を反映するサロゲートマーカーとして注目されており、抗ウイルス療法の評価や肝発癌の予測などに有用である。このため、さらなる活用が期待されている。

NUC 治療は肝炎を強力に鎮静化し、長期経過では肝線維化も改善する。しかし、なぜ肝発癌率の低下が不十分なのだろうか。その背景には、HBV のもつ多彩な発癌機序がある。一つは HBx 抗原によるものであり、トランス転写活性化能、p53 機能抑制はじめ多くの発癌機序を有している。一方、HBV のゲノムは高率にヒト染色体への組み込みがみられる。癌組織では telomerase reverse transcriptase (TERT) プロモーターなど、癌関連遺伝子の特異的な変異を認め、発癌との関連が示唆されている。NUC のおもな作用は逆転写酵素の阻害薬であり、基本的にウイルス抗原の産生や HBV 遺伝子の組み込みを阻止できない。このため、NUC ではこれらの発癌機序を防ぐことができず、肝発癌率が十分低下しないことが予測される。

既存の治療薬である NUC や Peg-IFN が B 型肝炎の治療において一定の成果を上げたことに疑いの余地はない。しかし、肝発癌抑止の観点からは十分とはいえない結果となっている。既存の薬物による治療は限界であり、時代は新しい治療への転換期を迎えている。まだ完成ではないが多くのシーズが存在する。サイトカイン誘導能を有する NUC の存在は新しい治療法開発のヒントになる可能性がある。治療ワクチンはユニークな観点の治療であり、その効果が期待されている。ウイルスの複製に直接作用する創薬の研究も盛んに行われている。新しい機序の薬物により、HBV cccDNA を含めた HBV の完全駆除が実現することが期待されている。

B 型肝炎の課題は多彩であり、いろいろな視点でアプローチする必要がある。ここでは述べなかったが、B 型肝炎の再活性化の問題も依然として大きな問題である。最後になるが、本特集が今後の B 型肝炎対策の一助になることを期待する。