

総説

C型肝炎治療の現状について

石川 哲也 *

はじめに

1988年、輸血後非A非B型肝炎の原因ウイルス遺伝子がクローニングされ、1989年に論文としての報告後、このウイルスはC型肝炎ウイルス(HCV)と名付けられた¹⁾。1989年、我が国では、世界に先駆けて献血時の抗体(HCV抗体)のスクリーニングシステムが導入され、これにより輸血によるC型肝炎の発生は激減した。さらにその後の抗体スクリーニング系の改良、HCVの核酸検出システムの導入により、輸血後C型肝炎の発生率は極めて低いものとなった^{2,3)}。しかし、それ以前の感染拡大により、現在でも、我が国には150万人以上のHCV持続感染者が存在すると推定されている。

HCVに感染すると高率に持続感染が成立する。そして、持続感染者においては、長期間をかけて慢性肝炎から肝硬変へと進展し、肝硬変に至った例からは肝細胞癌の合併が高率に認められる。我が国では肝癌(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡者数は年間3万人超で推移し癌種別死亡者数でも4番目となっているが、そのうちのほとんどを占める肝細胞癌の多くはHCV感染が原因とされている。このように、肝細胞癌発症のリスクを有するHCV持続感染者が数多く存在することは、国民の健康上の大きな問題となっている。

一方で、HCVの発見以来、C型肝炎に対する治療法は長足の進歩を遂げ、最近ではHCV感染の撲滅も視野に入る状況となっている。本稿では、このC型肝炎に対する治療法の変遷と現状、今後の見通しに焦点を当て、その概要を解説する。

1 C型肝炎の自然経過

HCV感染では、急性期の肝障害を自覚しない例が70-80%を占め、持続感染の成立する割合(慢性化率)が75-85%と高率であることが特徴である。慢性活動性肝炎となったものは20年以上の経過で10-20%が肝硬変に移行し、肝硬変となったものは年率7-8%で肝細胞癌を合併する(図1)。肝硬変の成因としてHCV感染は60%程度を占め、肝細胞癌の成因としては約70%を占めるとされている(図2)。

渡辺久剛ほか C型肝炎の診療を極める p30, 2014より改変

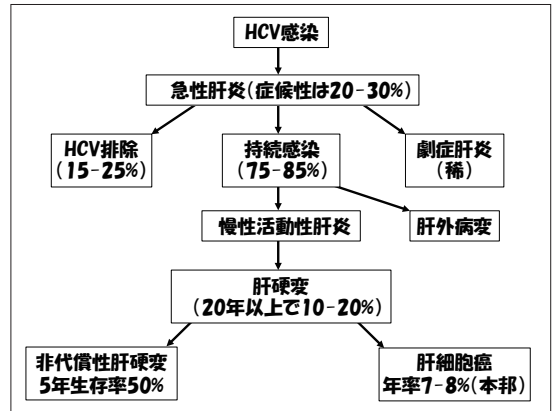


図1 HCV感染の自然経過

八橋弘 肝胆膵 63: 869-76, 2011より改変

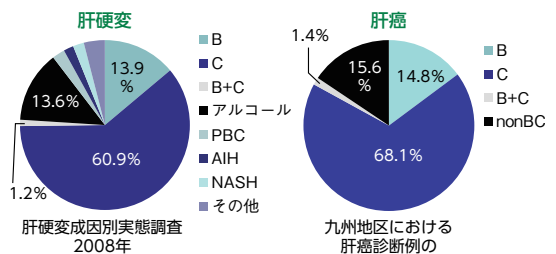


図2 肝硬変・肝癌の成因

*名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻 (いしかわ てつや)

また、一旦、HCVの持続感染が成立すれば、多くは持続感染状態が継続され、自然経過でのウイルス排除は稀な現象と考えられている。近年のHCV高浸淫地域におけるコホート研究では、0.4 - 0.6% / 年 (人年法) の頻度で自然排除が起こり得るとの結果が報告されているが⁴⁾、やはり自然経過での治癒が稀であることに変わりはない。

このように、高率に慢性化し、肝硬変、肝細胞癌などの致死的な病態への進展がみられること、自然経過での治癒がほとんど見込めないこと、さらには国内に多くの感染者が存在することが、治療法の確立が急務とされてきた大きな理由である。

2 C型肝炎に対する治療法の変遷

HCV 発見以前より、非A非B型肝炎に対するインターフェロン (IFN) の肝機能改善効果が報告されていたが⁵⁾、HCVの発見によりC型肝炎に対するIFN治療についての研究、臨床応用が本格化した。本邦では、従来型IFNによる治療が1992年に認可されている。ただし、当初の治療成績は決して芳しいものではなく、HCV研究の進展と相まって、治療効果規定因子の検討も広くなされるようになった。

現在、HCVにはgenotype 1～11までと多くのgenotypeが存在することが報告されているが、欧米及び本邦ではgenotype 1a、1b、2a、2bが主要なgenotypeであり、当初報告されたgenotypeもこの4種類であった。このうち、本邦でのHCV感染のほとんどはgenotype 1b、2a、2bによるものであり、genotype 1bによる感染が約70%と最も多くを占めていることも明らかとなった⁶⁾。Yoshiokaらは、このHCV genotypeとIFN治療効果との関連について検討を行い、genotype 2a、2bのHCV感染においてはIFN治療への反応性が比較的高いのに対し、本邦で最も感染者の多いgenotype 1bの感染においては、IFN治療への感受性が低いことを明らかにした(図3)⁷⁾。また、ウイルス量の多寡についても、IFN治療効果と関連することが明らかにされた(「低ウイルス量」で「高ウイルス量」より、IFN治療への感受性が高い)。その後、

日本肝臓学会編：慢性肝炎診療マニュアル：62, 2001より改変

HIVの型		日本人患者の割合	IFNの効果
セロタイプ (血清型) Serotype	ジェノタイプ (遺伝子型) Genotype		
保険適用あり	保険適用なし		
グループ1	1a	—	—
	1b	約70%	効きにくい
グループ2	2a	約20%	非常に効きやすい
	2b	約10%	効きやすい

図3 HCVの型とIFN治療効果

IFN治療の効果は、ウイルス側因子のみでなく、肝線維化の進展度(「軽度」で「高度」より感受性が高い)、肥満の有無(「非肥満」で「肥満」より感受性が高い)なども関連することが明らかとなったが、ウイルス側因子から見た場合に、最も難治であり、本邦で最も高頻度に認められるgenotype 1b、高ウイルス量の感染者(genotype 1b感染者の多くが高ウイルス量)を主たる対象として治療法の開発が進められた。

1992年から行われてきた従来型IFNによる単独療法では、24週の治療によりgenotype 1b高ウイルス量例に対する治癒(以下SVR: sustained virologic response)率は数%に止まるなど、その治療効果の限界が明らかとなり、治療効果改善を目的として、2001年よりIFNにリバビリン(RBV)を併用する治療法が開始された。RBVは核酸誘導体であり、黄熱病やデング熱などに用いられてきた内服薬であるが、IFNとの併用によりC型肝炎に対するSVR率が向上することが明らかにされた⁸⁾。実際、IFN+RBV併用療法での24週の治療により、genotype 1b高ウイルス量例に対するSVR率は約20%にまで上昇した。

次の大きな変化は、2003年IFNにポリエチレングリコール(PEG)を結合させたPEG-IFNの実用化である。PEG化による分子量の増大により、徐放化がなされ、血中半減期の遅延により生物学的活性の持続時間も長くなり、従来のIFNが週3回の投与を標準としたのに対し、週1回の投与で



図4 C型肝炎治療の変遷

の治療が可能となった。さらに、従来型IFNと比較し、発熱、関節痛などのインフルエンザ様症状や倦怠感、食欲低下などの副作用症状は軽減され、これにより治療コンプライアンスが向上するとともに、治療効果も向上した。特に、2004年PEG-IFNとRBVの併用療法が認可されると、48週の治療による genotype 1b高ウイルス量例に対するSVR率は50%程度にまで達した⁹⁾。

このPEG-IFN+RBV併用療法はしばらく標準治療として用いられたが、HCVの生活環に直接作用する抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral agents: DAAs) の登場により、さらに大きな変化がもたらされることとなる。すなわち、2011年に最初のDAAであるテラプレビル、2013年にシメプレビルが認可され、これらはともにPEG-IFN+RBV療法との併用で用いられることにより、24週の治療期間で genotype 1b高ウイルス量例に対するSVR率を80-90%程度までと劇的に向上した^{10, 11)}。

さらに、2014年には作用の異なる2種類のDAAsの組合せ、ダクラタスビルとアスナプレビルの併用によりIFNフリーの治療が実現した。24週の治療期間で genotype 1b高ウイルス量例に対するSVR率は80%程度であり、さらに、IFNの併用が必要ないことにより、高齢や合併症などの理由でIFN使用が制限されていた例にも選択肢となり得る治療法となった^{12, 13)}。以下に、DAAsの作用機序について概説する。

3 HCVの構造とDAAs

HCVはフラビウイルス科に属し、1本の約9.6kbの長さを持つプラス鎖RNAをゲノムとして保有するウイルスである。このゲノムからは約3000アミノ酸残基からなるウイルス前駆タンパク質が翻訳され、その前駆タンパク質のN末端側のおよそ1/3にウイルス粒子を構成する構造タンパク質、残りの2/3にウイルスの複製、粒子形成をもたらす機能を持った非構造タンパク質が含まれている。構造タンパク質は宿主プロテアーゼにより、非構造タンパク質はウイルスプロテアーゼであるNS2とNS3/4Aにより切断され、それぞれが機能を持ったタンパク質としてウイルスの粒子形成、ゲノム複製に関わっている¹⁴⁾。

現在用いられているDAAsは、この非構造領域のタンパク質を標的としたものであり、前述のウイルスプロテアーゼであるNS3/4A、ウイルスのポリメラーゼであるNS5Bの作用を阻害する薬剤がそれぞれ開発されている¹⁴⁾。前項で述べたテラプレビル、シメプレビル、アスナプレビルはNS3/4A阻害剤であり、ダクラタスビルはNS5A阻害剤である。さらに、2014年にはPEG-IFN+RBV療法と併用で用いられるNS3/4A阻害剤のバンプレビル、2015年3月にはNS5B阻害剤であるソフォスビルが認可されている。その他、開発中の薬剤も含め、主な薬剤を図5に表記する。

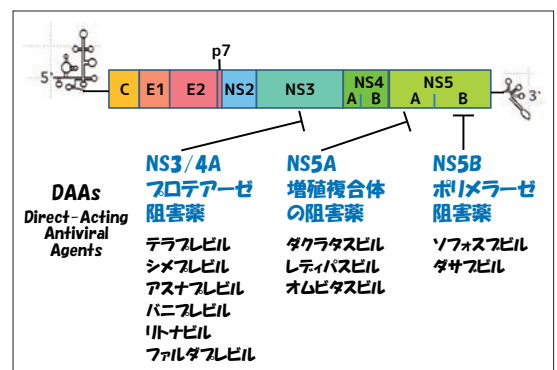


図5 HCVの構造とDAAs

4 DAAsによる治療効果、副作用

第一世代のNS3／4Aプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル、第二世代のプロテアーゼ阻害剤であるシメプレビルの併用は、PEG-IFN+RBV治療の効果を劇的に向上させたが、一方で治療効果には背景因子による治療効果の差も認めた。すなわち、前治療無効例 (IFNを含む治療レジメンで一度もHCV RNAが陰性化しなかった例)でのSVR率が50%未満と低いこと、また、宿主側のIFN治療効果規定因子であるIL-28Bの遺伝子多型 (SNP)の影響を受けること (minor alleleでSVR率が低い) などである^{11, 15)}。さらに、テラプレビルにおいては、Stevens-Johnson症候群などを含む重篤な皮疹、吐気などの消化器症状が高度であることなど、副作用の強さ、頻度の高さも問題となった^{10, 16)}。第二世代であるシメプレビル、パニヘップにおいては、副作用は軽減されたものの、IFNベースの治療であることより、やはり、背景因子によるSVR率への影響という問題は完全には解消されていない。

ところが、IFNフリー治療であるダクラタスビル (NS5A阻害剤) + アスナプレビル (NS3／4Aプロテアーゼ阻害剤) 併用療法では、従来のIFNを含む治療で問題となっていた背景因子による影響をほとんど受けないことが明らかとなった。まず、前治療無効例でも、それ以外の例との間にSVR率に

差を認めず、IL - 28B SNPの影響もほとんど受けなかった。さらに、性別、年齢 (65歳未満、65歳以上)、HCV RNA量、肝硬変の有無などでSVR率を検討したところ、ほとんど差を認めないこともわかった。IFNフリーの治療であることより、もちろんIFNに関連した副作用は認めず、全般の副作用も軽度である。肝機能障害、黄疸などの副作用を認める例もあるが、多くは薬剤の中止により改善されることも報告されている¹³⁾。ただし、スタチン系製剤を始めとして併用に注意が必要な薬剤が多く、この点には留意する必要がある。また、肝硬変進展例 (Child-Pugh分類 grade B、C) では薬剤の血中濃度が高値で遷延し、重篤な副作用に繋がる可能性もあるため、禁忌とされている。

5 DAAsと耐性変異

DAAsは強力な抗ウイルス効果を発揮するが、単独で用いた場合には容易に耐性変異が出現し、高率にviral breakthroughを生じる。よってDAAsを治療に用いる場合には、IFNとの併用か、複数のDAAsを組合わせて用いることが必要とされている。図6-8に、それぞれ、NS3／4A領域、NS5A領域、NS5B領域で報告されている薬剤耐性変異を示す¹⁷⁻¹⁹⁾。

NS3／4A領域ではD168V (168番目のアミノ酸がアスパラギン酸からバリンに変異したもの)、

*Suzuki F, et, al *J Clin Virol* 2012 ; 54 : 352-354
 Verheeren J, et al. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2012 ; 26 : 487-503
 Halfon P, et al. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 192-206

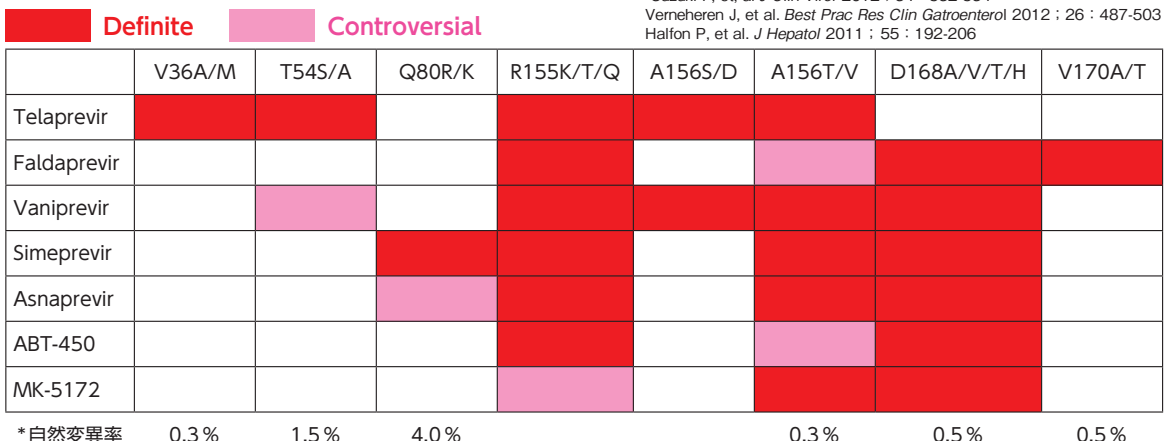


図6 NS3/4Aプロテアーゼ領域変異と薬剤耐性

*Suzuki F, et al. *J Clin Virol* 2012 ; 54 : 352-354
 Verheeren J, et al. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2012 ; 26 : 487-503

	M28T	Q30E/R	L31F/M/V	Y93C/H/N	Definite
Daclatasvir					
GS-5885					
ABT-267					

*自然変異率 3.0% 8.5%

図7 NS5A領域変異と薬剤耐性

	S282T	C316Y /N	S368T	M414T /I/V/L	A421V	Y448C /H	P495S/ Q/L/A/T	P496A /S	V499A	G554D /S	D559G	Controversial
Sofosbuvir												
BI207127												
BMS791325												
ABT-333												

Verheeren J, et al. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2012 ; 26 : 487-503
 Sarrazin C, et al. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 447-462

図8 NS5Bポリメラーゼ領域変異と薬剤耐性

R155K / T / Q、A156T / Vなどが多くのNS3 / 4A阻害剤に共通の耐性変異となっている。

NS5A領域では、Y93C / H / N、L31F / M / Vなどが複数のNS5A阻害剤に共通の耐性変異である。ダクラタスビル (NS5A阻害剤) とアスナプレビル (NS3 / 4Aプロテアーゼ阻害剤) との併用療法では、NS5A領域のY93Hの変異の有無が治療効果に影響を与えることが明らかにされており、治療前にY93H変異のない症例でのSVR率が80 - 90%であるのに対し、Y93H変異のある症例でのSVR率は40%程度に止まると報告されている²⁰⁾。

NS5B阻害剤では多剤に共通の耐性変異は少ないものの、それぞれの薬剤に対する耐性変異が存在することは明らかにされている。

このように同種の複数の薬剤に共通の耐性変異が存在することは、一つの薬剤で生じた耐性変異により他の薬剤にも交叉耐性となることを意味している。現時点では、薬剤耐性となったウイルスに対する治療法は確立されていない。前治療がある場合は、その治療経過や耐性変異出現の有無、初回治療例でも自然変異による耐性の有無などについて検討し、IFNを含む治療レジメンも考慮し

た上で、なるべくよい効果の得られる治療法を選択すること、交叉耐性、多剤耐性を生じさせない治療法を選択することが重要と考えられる。

おわりに

HCVの発見から約25年間、C型肝炎の治療は長足の進歩を遂げ、初期のIFN治療を経てDAAsによる治療の時代へと移ってきた。さらに治療効果の高いDAAsが次々と認可される現状を鑑みれば、HCVの撲滅さえも視野に入ってきたと考えられる。しかし、本邦には未認知のHCVキャリアが約80万人いると推定され²¹⁾、依然として潜在的な肝硬変、肝細胞癌発症のリスクグループとなっている。これらの症例の掘り起こしは急務であり、現存の肝炎検診のさらなる普及、感染者を治療へと導く効率よいシステムの確立が必要と考えられる。

(2014年11月1日に行われた愛知県保険医協会内科臨床研究会の内容をまとめていただきました。編集部)

文 献

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244 : 359-62, 1989.
2. Okamoto H, Okada S, Sugiyama Y, et al. Detection of hepatitis C virus RNA by a two-stage polymerase chain reaction with two pairs of primers deduced from the 5'-noncoding region. *Jpn J Exp Med* 60 : 215-22, 1990.
3. Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers : application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 73 : 673-9, 1992.
4. Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, et al. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers : a population-based cohort study. *J Med Virol* 71 : 56-61, 2003.
5. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 315 : 1575-8, 1986.
6. Yamada G, Tanaka E, Miura T, et al. Epidemiology of genotypes of hepatitis C virus in Japanese patients with type C chronic liver diseases : a multi-institution analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 10 : 538-45, 1995.
7. Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon-alpha therapy : relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 16 : 293-9, 1992.
8. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339 : 1485-92, 1998.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347 : 975-82, 2002.
10. Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 56 : 78-84, 2012.
11. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan : CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 61 : 219-27, 2014.
12. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 55 : 742-8, 2012.
13. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59 : 2083-91, 2014.
14. Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C -one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov* 12 : 599-610, 2013.
15. Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Yokosuka O. New treatments for genotype 1 chronic hepatitis C-focus on simeprevir. *Ther Clin Risk Manag* 10 : 387-394, 2014.
16. Lawitz EJ. Diagnosis and management of telaprevir-associated rash. *Gastroenterol Hepatol* 7 : 469-471, 2011.
17. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* 55 : 192-206, 2011.
18. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26 : 487-503, 2012.
19. Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, et al. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol* 54 : 352-354, 2012.
20. Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol* 58 : 646-654, 2013.
21. Tanaka J, Koyama T, Mizui M, et al. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirol* 54 : 185-195, 2011.