

総説

最近のC型肝炎治療～C型肝炎撲滅を目指して

田中靖人*

はじめに

わが国のC型肝炎ウイルス(HCV: hepatitis C virus)感染者は約200万人存在するとされる。HCVは一旦感染すると7～8割が慢性肝炎に移行し、治療によるウイルスの消失が得られなければ、20～30年、あるいはそれ以上の期間を経て肝硬変、肝癌へと進展することが知られている。C型肝炎治療の目標は、HCV持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、即ち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑止することにある。この治療目標を達成するため抗ウイルス療法を行い、HCVの排除を目指す。近年、Direct Acting Antivirals (DAAs)の登場により、HCVに対する治療効果は飛躍的に向上した。本稿では、C型肝炎撲滅を目指した現状について概説する。

1. インターフェロン治療効果とIL28B遺伝子多型

C型慢性肝疾患の治療は2004年に承認されたペグインターフェロン/リバビリン(PEG-IFN/RBV)併用療法によって格段に進歩したが、難治例であるgenotype 1型、高ウイルス量症例では50%程度の著効(SVR: sustained virological response)しか得られず、約20%はこの併用療法が無効であることが知られている。このため、治療効果予測に関連する様々な要因が報告されてきた。すなわち、HCV genotype、ウイルス量、コア領域やNS5A領域のアミノ酸変異などのウイルス側因子に加えて、PEG-IFN/RBVのアドヒアランス、年齢、性差、肝線維化進展度、インスリン

抵抗性などの宿主側因子の重要性が多数報告されている。一方、ヒトゲノム計画の成功により、ヒト遺伝子は個人差として約300個に1個、全ゲノムで約1,000万カ所の一塩基多型(SNP: single nucleotide polymorphism)が存在し、このSNPが個々の疾患の発症、薬剤反応性や副作用に大きく関与することが続々と明らかとなってきている。2009年、ゲノムワイド関連分析法(GWAS: genome-wide association study)の手法を用いて、わが国および欧米より、genotype 1のC型慢性肝疾患患者に対するPEG-IFN/RBV治療効果に極めて強く関連する予測因子として、IL28B遺伝子多型が報告された¹⁾²⁾。Genotype 1のC型慢性肝疾患患者におけるPEG-IFN/RBV併用療法において、19番染色体のIL28B遺伝子周辺の複数のSNPは治療効果に極めて強く関連し、代表的なSNPであるrs8099917が、治療反応群(著効群+再燃群)ではメジャーホモ接合体(TT)、無効群ではヘテロ/マイナーホモ接合体(TG/GG)の割合が高く、TG/GGを有する患者では治療抵抗性であることが示された。2010年には「IL28Bの遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」として新規先進医療に認可され、治療前に遺伝子型を測定することにより高確率に治療効果を予測し、治療適応を判断するといった個別化治療が可能となった(図1)。

2. Direct Acting Antivirals (DAAs)の登場

C型肝炎ウイルスのプラス1本鎖RNAゲノムは約9,600塩基対であるが、このうちウイルス粒子に取り込まれない非構造領域は、NS2～NS5B領域に分けられている。現在、直接型抗ウイルス薬(Direct Acting Antivirals; DAAs)の標的となっ

*名古屋市立大学大学院医学研究科病態医学ウイルス学分野教授、名古屋市立大学病院中央臨床検査部部長、同院肝疾患センター副センター長
(たなか やすひと)

ているのはこのうち NS3/4A、NS5A、NS5B 領域であり、それぞれプロテアーゼ活性、ウイルスゲノム複製複合体形成、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を有している。わが国では、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬としてはテラプレビル (TVR)、シメプレビル (SMV)、アスナプレビル (ASV) など、NS5A 複製複合体阻害薬としてはダクラタスビル (DCV)、レジバスビル (LDV) など、NS5B 阻害薬としてソホスビル (SOF) が承認され、作用機序の異なる複数の DAA 製剤を併用する IFN-

free 治療が日常臨床で用いられるようになった (図 2)。2014 年、わが国で最初の IFN-free 治療として DCV+ASV が承認され、その後、ソホスビル/NS5A 阻害薬であるレディパスビル (SOF/LDV)、NS5A 阻害薬オムビタスビル/ NS3/4A プロテアーゼ阻害薬パリタプレビル/リトナビル (OBV/PTV/r) が承認された。

a) ダクラタスビル/アスナプレビル (DCV+ASV) 併用療法

DCV+ASV 併用療法は、2014 年 7 月に IFN 不適

図 1 IL28B 遺伝子検査に基づいた個別化治療

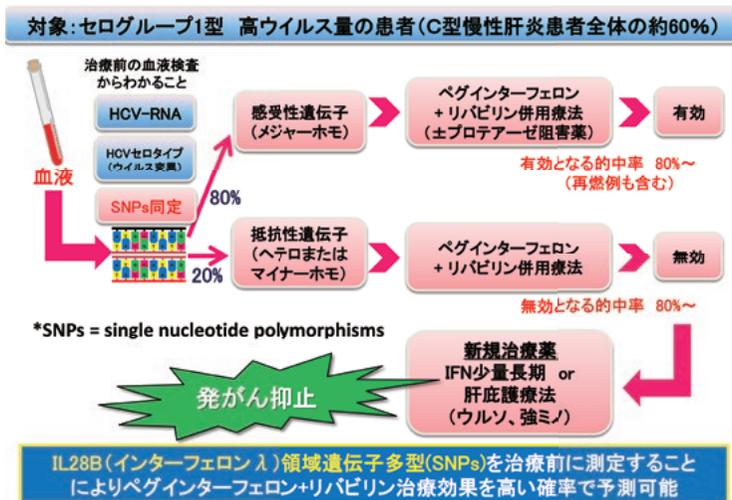


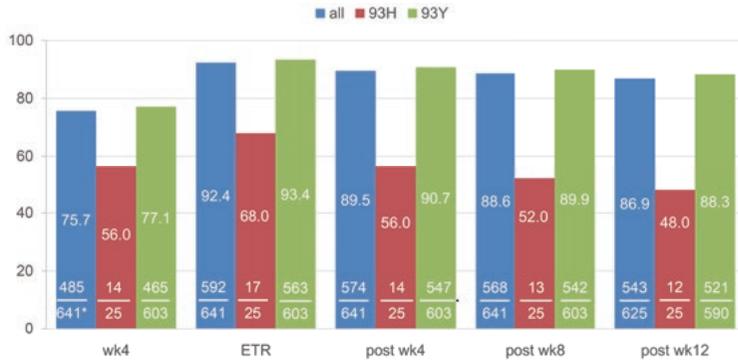
図 2 DAA の分類と作用機序



格・不耐容症例、前治療無効例に対して保険認可され、2015年3月には保険適用制限が撤廃され、ゲノタイプ1型C型慢性肝炎・代償性肝硬変症例すべてに対して使用が保険認可された。本療法はIFNフリーの抗ウイルス療法であり、これによってIFNの多彩な副作用は回避できる反面、この薬剤に関しては薬剤耐性変異や肝障害などの副作用の問題があるため、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により、適切な適応判断がなされた上で行われることが条件となった。

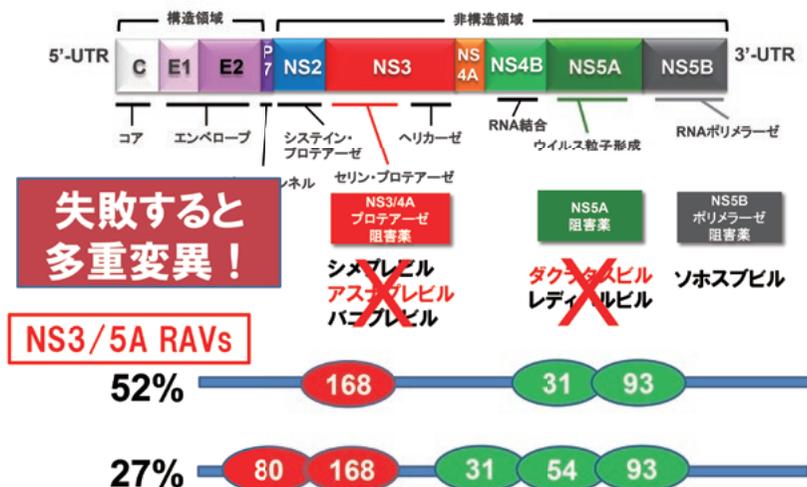
薬剤耐性変異であるが、プロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビル等の耐性変異としてNS3-4A領域D168A/E/Vが、NS5A阻害剤であるダクタスビルの耐性変異としてNS5A領域L31M/VとY93Hが存在する。IFN不適格・不耐容例、前治療無効群を対象とした国内第3相試験では、治療前におけるダイレクトシーケンス法により、L31M/Vが全体の3.7%、Y93Hが14.0%に存在した。IFN(+RBV)不適格・不耐容群では、治療前のY93H変異なし・ありのSVR率はそれぞれ

図3 DCV+ASV治療：実臨床(n=625)
～NS5A 93H変異の有無によるSVR12～



Iio, Tanaka et al. J Gastroenterol 2016

図4 DCV/ASV failure：多剤耐性



95.3%・47.6%と報告されていたが³⁾、我々の多施設共同研究の成績でも、治療前の Y93H 変異なし・ありの SVR 率はそれぞれ 88.3%・48.0%と Y93H 変異により治療効果は低下した⁴⁾(図 3)。さらに重要な点は、DCV+ASV 併用療法の治療不成功例では、図 4 に示す如く、NS5A 領域多重耐性変異ウイルス、あるいは両剤に対する多剤耐性ウイルスが高頻度に出現する⁴⁾。こうした多重・多剤耐性変異ウイルスは高度耐性能を獲得しており、新規治療法の登場が待たれる。

b) ソホスブビル/レディパスビル(SOF/LDV) :

日本国内で行われた第 3 相臨床試験の対象症例は、ゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎 265 例 (77.7%) 及び代償性肝硬変 76 例 (22.3%) で、初回治療 166 例、既治療 175 例であった⁵⁾。それぞれの群において、リバビリンの有無で 1 : 1 ランダムに割り付けられた。全体の SVR12 は 99% であり、SOF/LDV 群は初回、既治療群ともに 100% の SVR12 が得られた (図 5)。一方、SOF/LDV/RBV 群では、初回治療の 96%、既治療の 100% で SVR12 が達成された。

図 5 C 型肝炎治療の変遷 ジェノタイプ 1 (GT1)

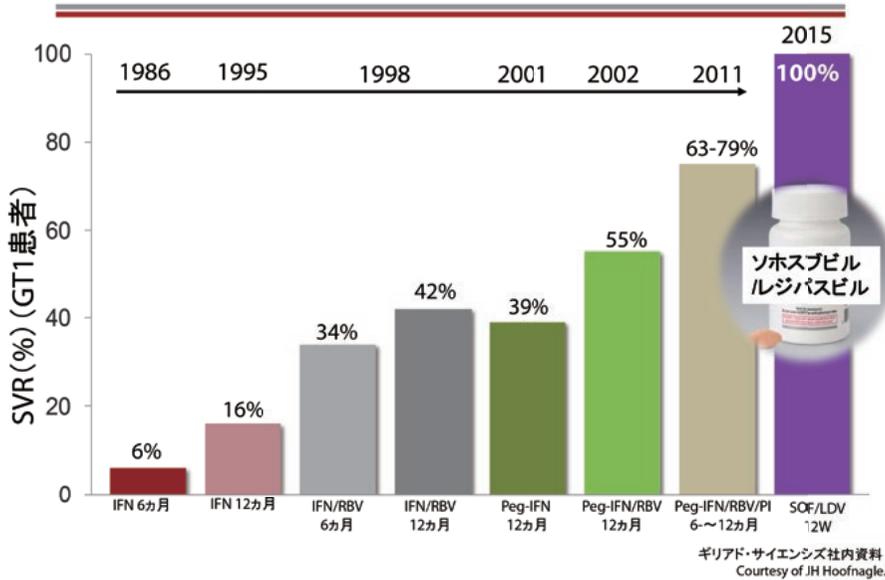
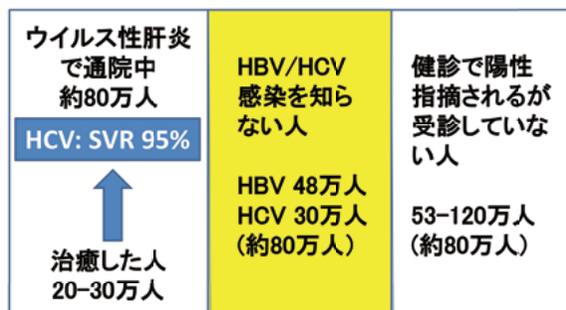


図 6 ウイルス肝炎患者の現状 (2011 年)

210~280万人



(田中純子、肝炎対策推進会議 2014)

また、ベースラインにNS5A変異を有する症例においても高いSVR12が得られており(99%)、自然界に存在するNS5A変異に対しては高い奏効率が期待できる。

c) NS5A多重変異に対する方策

DCV+ASV併用療法の治療不成功例では、前述の如くNS5A領域のY93/L31V/M変異あるいはL31V/Q54H/Y93H多重耐性変異が出現し、長期にわたり検出される。特に、後者は高度耐性能に加えてウイルス複製能も高く、LDVなどNS5A阻害剤の効果は低下する可能性がある。実際、DCV+ASV併用療法の治療不成功例に対するSOF/LDVのSVR12は71%と報告されており、NS5A多重変異、IL28Bマイナータイプ、線維化進展(肝硬変)が治療不成功の因子であった⁶⁾。我々の検討でもDAA再治療のSVR12は、65%と限定的であり、治療失敗例ではさらにNS5A多重変異

が蓄積された。一方、失敗例のNS5B領域の変異も検討したが、新たな耐性変異の出現が見られなかった。

3. HCV感染者の拾い上げと陽性者の受診勧奨

HCV治療の進歩により、多くの方が恩恵を受けることができる時代となった(図5)。しかし、厚労省研究班の発表では、肝炎ウイルスの感染を知らない人が約80万人、さらに検診で肝炎陽性を指摘されているが専門医療機関を受診できていない人が同じく約80万人に上ると推定されている(図6)。国が定める肝炎対策基本法に基づいて愛知県では、保健所における無料肝炎ウイルス検査、あるいは医療機関における無料肝炎ウイルス検査を推進している。さらに、肝炎陽性者に対する専門医療機関への受診勧奨も行っている。すなわち、フォローアップにより肝炎ウイルス検査



図7 WHOの肝炎撲滅に向けた目標

TABLE 1 Service coverage targets that would eliminate HBV and HCV as public health threats, 2015–2030

Target areas		Baseline 2015	2020 target	2030 target	
Service coverage	Prevention	① Three-dose hepatitis B vaccine for infants (coverage %)	82%	90%	90%
		② Prevention of mother-to-child transmission of HBV: hepatitis B birth-dose vaccination or other approaches (coverage %)	38%	50%	90%
	③ Blood and injection safety (coverage %)	Blood safety: donations screened with quality assurance	89%	95%	100%
		Injection safety: use of engineered devices	5%	50%	90%
	④ Harm reduction (sterile syringe/needle set distributed per person per year for people who inject drugs (PWID))	20	200	300	
⑤ Treatment	5a. Diagnosis of HBV and HCV (coverage %)	<5%	30%	90%	
	5b. Treatment of HBV and HCV (coverage %)	<1%	5 million (HBV) 3 million (HCV)	80% eligible treated	
Impact leading to elimination	Incidence of chronic HBV and HCV infections	6–10 million	30% reduction	90% reduction	
	Mortality from chronic HBV and HCV infections	1.46 million	10% reduction	65% reduction	



COMBATING HEPATITIS B AND C TO REACH ELIMINATION BY 2030

MAY 2016

ADVOCACY BRIEF

2030年までにHepatitis elimination: 90% 予防と治療 → 65% 予後の改善を目指す

受検後の陽性者を早期治療に繋げるとともに、ウイルス性肝炎患者等の重症化予防を図ることを目的として、一定の条件を満たす「助成の対象者」に該当する方を対象に、肝炎ウイルスの初回精密検査又は定期検査を受けた際の医療費の自己負担分を助成している。詳細は、「あいち肝炎ネットワーク」のホームページを参照されたい。今後も HCV 感染者の拾い上げと陽性者の受診勧奨を啓発していきたい。

おわりに

WHO も 2030 年を目途に、C 型肝炎の撲滅を目標に掲げた (図 7)。インターフェロンフリーの内服治療により、これまで治療することのできなかった多くの患者が治療可能となり、HCV を完全に排除することができる時代となった。ただし、現在もなお難治例 (unmet needs) が存在するのも事実で、1) 非代償性肝硬変 (腹水や黄疸)、2) DAA 失敗に伴う多剤・多重・高度耐性変異例、3) genotype 3 再治療例が挙げられる。

C 型肝炎は治療の進歩により制御できる時代となったが、今後は HCV 排除よりも背景肝の改善及び肝癌の制御が課題となる。特に、高齢、線維化進展例においては SVR 後も一定の頻度で発癌例が見られる可能性があり、SVR 後の肝発癌予測因子の検討を含めて、効率的なフォローアップ体制の構築が望まれる。

本稿に COI (利益相反) はありません

文 献

- 1) Ge D, et al : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461 : 399-401, 2009.
- 2) Tanaka Y, et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41 : 1105-1109, 2009.
- 3) Chayama K, Suzuki F, Suzuki Y, et al. All-oral dual combination of daclatasvir plus asunaprevir compared with telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b : results from a phase 3 study. *Hepatology*. 2014 ; 60 : 1135A.
- 4) Iio E, Shimada N, Abe H, et al. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1. *J Gastroenterol*. 2016 May 28.
- 5) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C : an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jun ; 15 (6) : 645-53.
- 6) Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, et al. Retreatment efficacy and predictors of ledipasvir plus sofosbuvir to HCV genotype 1 in Japan. *J Med Virol*. 2017 Feb ; 89 (2) : 284-290.