

「日本肝炎デー (7月28日)」に寄せて

C型慢性肝炎は克服されるか



なかそね和 内科 仲宗根 和則

1. はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) はフラビウイルス科に属する RNA ウィルスで血液を介して感染し高率 (70%) に慢性肝炎になり 30 ~ 40 年後に肝癌を発症する。HCV の遺伝子型は世界では 1 ~ 6 型に別れるが、日本では 70% が難治性の 1 型、30% が抗ウイルス療法がよく奏功する 2 型である (表 1)。HCV は日本の肝癌の原因の 70% を占め、本邦は世界でも HCV の関与が高い地域の一つである¹⁾。肝硬変まで進むと以後の 10 年間で 70 ~ 80% が肝発癌するので C 型慢性肝炎は一種の前癌病変と位置付けられインターフェロン (IFN) による抗ウイルス療法がいち早く取り入れられた。最近では世界規模の競争的創薬で直接作用型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals ; DAA) の開発が相次いでガイドラインも毎年のように更新されている。DAA は驚異的なウイルス除去効果と副作用が劇的に軽減したことで高齢者や合併症例にも適応が拡大し、IFN に代わって C 型肝炎治療の主役の座を占めるようにな

った。C 型慢性肝炎の収束が視野に入ったが治療不成功例では薬剤耐性などの新たな問題も出現している。

2. インターフェロン (IFN) 治療

1989 年に HCV の遺伝子が米国カイロン社によって発見され、1990 年には早くも全ゲノムが解明されている。いままで非 A 非 B 型肝炎と便宜的に命名されていた肝炎の原因が HCV と判明し、非 A 非 B 型肝炎に先駆的に使用され有効であった IFN が早速治療に使われた。1992 年の IFN 単独療法を嚆矢として次々と IFN 中心のレジメンが開発され保険承認された。先ず 2001 年に経口剤リバビリンとの併用、2003 年にペグインターフェロン (peg-IFN) の承認、2004 年の peg-IFN とリバビリンの併用までが第 1 段階である。peg-IFN は分子量を増大させて (ペグ化) 有効血中濃度を 1 週間持続させた結果、週 1 回の注射で済みコンプライアンス向上に貢献して以後の IFN 治療の柱となった。リバビリンは HCV-RNA に核酸模倣体として取り込まれて HCV の複製を阻害するといわれているが詳細は不明である。本邦で多数を占めるゲノタイプ 1b の難治例で著効率が単独療法の 5% から peg-IFN とリバビリン併用では 50% にまで治療成績が上がった (図 1)。著効とは長期的なウイルスの除去 (SVR : Sustained Viral Response) を意味する。抗ウイルス治療終了後 24 週後に陰性 (リアル PCR 法で検出感度以下をいう) ならほぼ永続的に陰性が持続して臨床的に治癒と判断する。(DNA ウィル

表 1 C型肝炎のウィルスタイプ

ウィルスのタイプの違いで治療法、治療成績に差がある。
セログループ: 保険診療可
遺伝子型: 保険取載なし

セログループ	遺伝子型	日本人での割合
1	1a	非常に稀 (沖縄では約16%)
	1b	70%
2	2a	20%
	2b	10%

(琉球大学第一内科 前城ら)

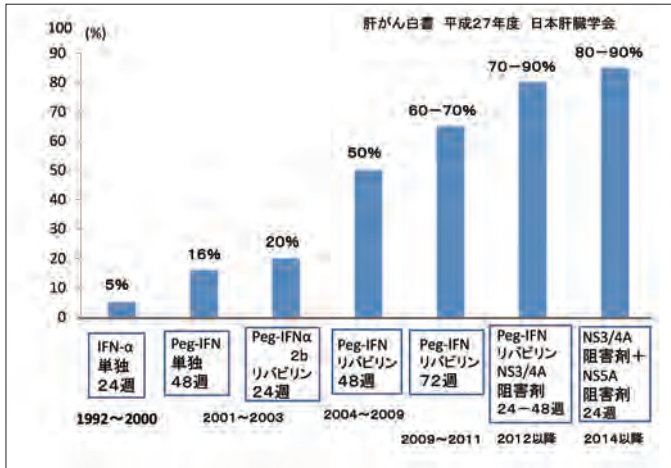


図1 Genotype1b 高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩

スである B 型肝炎ウイルスは血中から消失してもウイルス遺伝子の一部が CCC-DNA として宿主肝細胞核に組み込まれて潜在的な複製能力を有するために核酸アナログによる抗ウイルス療法が中止できないのとは好対照をなす)。IFN は元来ウイルス感染に際して真っ先に発動される自然免疫のサイトカインで多くの抗ウイルス蛋白の産生を誘導する。遺伝子組み換えで作られた IFN は HCV に対して一定のウイルス除去効果はあったが発熱、血小板減少、うつなどの副作用で治療完遂が困難であった。またウイルス側、宿主側の各々に治療を妨げる因子が複数存在し、抗ウイルス効果を限定したが一方では IFN はウイルスの変異を作りにくい利点があり、一旦 SVR が得られると明らかな肝発癌抑制効果がすでに広く証明されている (表 2) ^{2) 9)}。

表2 Peg-IFN + リバビリン併用療法の治療効果別累積発癌率

	2年	3年	4年	5年
SVR	0.6%	0.9%	0.9%	1.1%
Non-SVR	2.0%	3.7%	5.5%	7.1%

Long-rank test
P < 0.0001

Peg-IFN : pegylated interferon SVR : sustained virological response
Watanabe S, et al Hepatol Res 41: 955-964より抜粋して引用

3. IFN based regimen : DAA (Direct Acting Antivirals) との併用 (DAA の幕開け)

第 2 段階は peg-IFN とリバビリンに新たにプロテアーゼ阻害薬 (テラビック 2011 年承認、ソブリアード 2013 年承認) が加わった 3 剤併用療法である。HCV は増殖に先立ってウイルス自身の非構造蛋白を細分割する必要がある、それに関与するセリンプロテアーゼを阻害するのが NS3/4 プロテアーゼ阻害薬である。第一世代のテラビックで重度の皮膚障害 (皮膚科専門医との連携が義務付けられた)、貧血、血小板減少等が問題となったが第二世代のソブリアード以降のプロテアーゼ阻害薬は皮疹、貧血が軽減された。DAA が加わり、薬剤耐性を作りにくい IFN の長所と高いウイルス除去率を有する DAA との併用で著効率も 75 ~ 90% に底上げされた (図 1) ³⁾。NS3/4 領域の D168 の自然変異は 1% 以下で IFN 存在下では治療後に野生型に戻るため IFN の治療効果に影響を与えず効果の主役は peg-IFN である。最新の日本肝臓学会ガイドライン第 5-3 版 (2017 年 3 月) でも IFN 使用可能なら後述する IFN-free 治療で DAA による治療不成功例 (ただし再燃例に限る) のレスキュー治療にもなっている (表 3)。

表3 HCV Genotype1 の治療戦略

HCV Genotype 1	
治療歴なし (DAA)	初回治療と再治療 1) ハーボニー (12 週間) 1※ または ウィキラックス (12 週間) 2※ または エレルサ+グラジナ (12 週間) または ジメンシー (12 週間) 7※ 2) ダクルインザ+スンベプラ (24 週間) 3※ 3) peg-IFNα+リバビリン+ソブリアード (24 週間) 4※
治療歴あり (DAA)	前治療 IFN ベース 1) ハーボニー (12 週間) 推奨 1※ 前治療 ダクルインザ+スンベプラ または ビキラックス 1) ハーボニー (12 週間) 5※ 2) peg-IFNα+リバビリン+ソブリアード (24 週間) 6※ 3) 治療待機

1※ 重度腎障害なし
2※ Y93/L31 変異なし。ゲノタイプ 1a 非推奨。Ca 拮抗薬との併用不可
3※ Y93/L31 変異なし
4※ IL-28major 高ウイルス量。再治療は Peg-IFN 単独療法ならびにリバビリン併用の再燃例
5※ NSSA 領域の高度・多重耐性変異なし
6※ 前治療再燃例。無効例は不可
7※ 毎週の肝機能検査
C 型肝炎治療ガイドライン第 5.3 版・簡易版抜粋。改題

4. インターフェロンフリー治療 (IFN-free 治療) DAA の光と残された問題点

第 3 段階は 2014 年に幕開けした IFN-free 治療である。IFN を除いた経口の DAA のみ

//////////////////////////////// 月間(週間)行事お知らせ //////////////////////////////////

の治療で、ターゲットになる HCV 蛋白により NS3/4 領域のプロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬、NS5B 阻害薬の 3 クラスに分けられる。(図 2)。先ず NS3/4 プロテアーゼ阻害薬のスンペプラと、NS5A 阻害薬のダクルインザの併用 (24 週) が先陣を切った。NS5A 阻害薬は IFN フリー治療の全てのレジメンに含まれるキー薬剤であるが、一方で NS5A 領域は薬剤耐性変異を作りやすく L31、Y93 の耐性変異があれば著効率が 95.4% → 38.3% と半減し (国内第 3 相試験) 治療抵抗性である (表 4)。日本人では治療前でも Y93 の自然変異が 15 ~ 20% 存在する。特に Y93 の変異は増殖力を保持したまま治療後も長く残りダクルインザとスンペプラ併用の治療不成功例では L31 の耐性も加わり高頻度で多重耐性となった。ダク

ルインザとスンペプラ併用は日本で 5 万例以上が使われたと推定されている。現在、日本の DAA 不成功例の大部分がダクルインザとスンペプラ併用の耐性変異例である。治療で誘発された NS5A 耐性変異は多重変異となりやすく耐性強度が極めて強いために有効なレジメンはまだない⁴⁾。ヴィキラックス合剤は Ca 拮抗剤との併用では浮腫関連の有害事象が高頻度に発生する為に降圧剤の変更が望ましい (表 3)。NS5B 阻害薬は HCV-RNA 合成の基質として NS5B のポリメラーゼにアナログとして取り込まれ HCV-RNA の伸長を停止させる薬剤である。NS5B 領域は臨床上問題となる変異耐性は作りにくいとされている。2015 年 8 月には NS5B 核酸型阻害剤と NS5A の合剤ハーボニーが登場し、投与期間も 12 週間に短縮され、NS5A の変異の有無にかかわらず著効率はほぼ 100% になった (表 4)。治癒判定も治療後 12 週に短縮された (SVR24 週 → 12 週)。C 型慢性肝炎は治る病気となったがハーボニーは透析例は禁忌である。2016 年 11 月に記載された第 3 世代 NS3/4 プロテアーゼ阻害剤のグラジナと NS5A 阻害薬エレルサの併用では幅広い耐性変異に有効で透析例でも適応が取れている。ジメンシーは 2017 年 2 月に上市されたばかりの NS5B 阻害薬 (非核酸型) で NS3/4 阻害剤と NS5A 阻害剤との 3 剤の合剤である。薬剤耐性もクリアして国内第 3 相試験では SVR (12 週) は 95 ~ 98% と高い著効率を示した。現在ハーボニー治療不成功例で治験が進行中である。しかしジメンシーは正常値の 5 倍を超す ALT 異常が 13.8% に出現し毎週の肝機能検査が義務付けられた (表 3)⁵⁾。DAA の登場で、短い治療期間 (12 週) で副作用もより軽くなり IFN 治療の対象外の高齢者や合併症のある患者、代償性肝硬変の治療が可能になり、SVR 率も限りなく 100% に近づいてきた。しかし DAA は IFN で実証された SVR 後の肝発癌抑制効果は現時点では不明である。前治療が

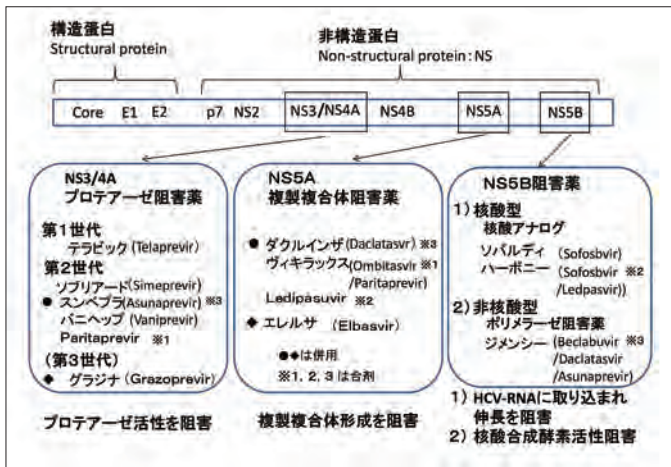


図2 C型肝炎ウィルスタンパク質とDAAの作用機序

表4 HCV Genotype1 IFN free の経口抗ウイルス剤併用療法の概要

併用療法	治療期間	国内第3相試験 著効率	安全性
ハーボニー (合剤)	12週	NS5A変異(-) 100% ※ (116/116)	重度腎機能障害 透析例は禁忌 徐脈
		NS5A変異(+) 100% ※ (41/41)	
ヴィキラックス (合剤)	12週	NS5A変異(-) 99.0% (301/304)	Ca拮抗剤との併用 で体液貯留(浮腫) 肝機能障害、肝不全
		NS5A変異(+) 83.0% (39/47)	
ダクルインザ + スンペプラ 併用	24週	NS5A変異(-) 95.4% (270/283)	肝機能障害、肝不全
		NS5A変異(+) 38.3% (23/60)	

※ハーボニー+エリパビルによる国内第3相試験の結果
2016年C型肝炎・肝硬変治療のガイドラインより一部抜粋改編

DAA 治療の場合、IFN-base 治療の 2 倍の頻度で SVR 後の肝発癌が見られたという気になる日本の多施設データもある (7.29%vs.3.09%)⁷⁾。日本の C 型慢性肝炎の患者は世界でも高齢化のトップランナーであり、65 歳以上で血小板 15 万未満の高度肝線維化例は SVR 後でも肝発癌のリスクグループとして経過観察を要する。DAA 不成功例 (特にハーボニー不成功例とダクルインザ・スンペプラ不成功の多重耐性例) と非代償性肝硬変は新薬が待たれる。また沖縄の特殊性として HCV-RNA ゲノタイプ 1a の頻度が無視できない程多く (他県では 1a 型は 1% 未満でほとんど 1b 型だが沖縄県は 1a は 16% と多い) 琉球大学前城ら (表 1)。Q80K 変異を有する 1a 患者では著効率が低下するといわれ第一、第二世代の NS3/4 プロテアーゼ阻害薬は推奨されない。第三世代のグラジナは海外試験で 1a 型の Q80K に対しても十分な効果がある⁶⁾。Q80K 変異やゲノタイプ 1a はまだ保険外の検査となっている。図 3 になかそね和内科の治療別 SVR64 例 (DAA による他剤不成功のレスキュー 3 例とゲノタイプ 1a の 3 例を含む) を示す。2014 年以降で IFN-free 治療での SVR 急増が顕著である。最後に、依然として懸念される問題点は潜在患者と未治療患者の問題である。ウイルス検診ではウイルス検査陽性と判定された人の 3 割は精密検査未受診という報告がある。その原因として「ウイルス検査陽性判明」時の説明の有無が治療・未治療を分ける大きな分岐点と分析されている (アンケート調査による)⁸⁾。検診や人間ドックの説明医は銘記すべきであると考え。以上 C 型慢性肝炎の克服に向けて DAA 治療の課題を含めて概観した。

参考文献

1) Perz JF, Armstrng GL, Farrington LA, et al : The contributions of hepatitis B virus And hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer

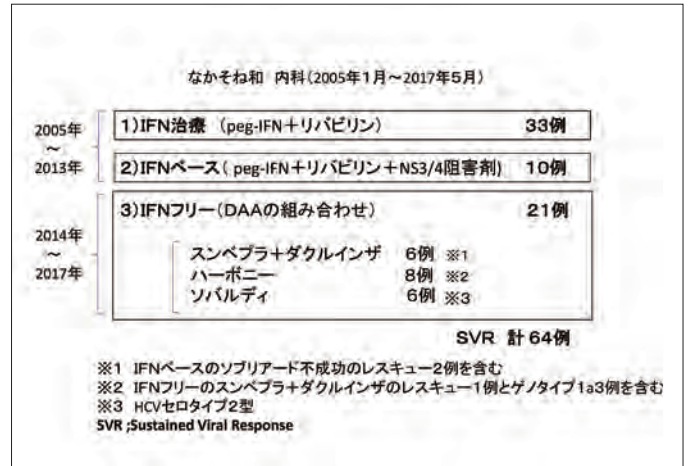


図3 C型慢性肝炎の治療別 SVR (著効例)

worldwide. J Hepatol 45 : 529-538,2006

2) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, et al : Cancer preventive effect of pegylated int-erferon α -2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan :PERFECT inter-im analysis Hepatol Res 41: 955-964

3) 抗ウイルス療法の進歩と肝がん. 肝がん白書 平成 27 年度 p27. 日本肝臓学会

4) 黒崎 雅之、板倉 潤、泉 並木 : DAA 耐性変異をもつ C 型肝炎の治療戦略 臨床消化器内科 Vol.31, No.11, p1482, 2016

5) C 型肝炎治療ガイドライン (第 5.3 版・簡易版) 2017 年 3 月 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

6) David R et al :Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-expe-enced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4—5 chronic kidney disease (the C-SURFER study) : a combination phase 3 study Lancet 2015;386:1537-45

7) H. Toyoda, T. Tada, T. Kumada et al : Differences in background characteristics of Patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with Interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepato-Cellular cartinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan. J Viral Hepat 2017 : 1-5

8) 佐賀県肝炎治療に関するアンケート調査資料 C 型肝炎治療促進のための医師向け患者説明資料ガイド

9) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al : Prolonged-interferon therapy reduces hepato-Carcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C . J Med Virol 79 : 1095-1102 . 2007