

いと考えている。現在、C型肝炎のIFNフリー治療はいずれの薬剤を用いても数百万と非常に効果も高いが高価でもあり、医療費助成を申請していただいてから治療を行っていただきたい。簡単に述べると、収入に応じて患者の支払額が月に1-2万円になるものである。また、現在のところまだ周知不足であるがウイルス肝炎患者等重症化予防推進事業として、自治体検査などで見つかった方などを対象に初回精密検査助成、また収入や病状に応じて一定額定期検査に年間2回まで補助される定期検査が助成される制度がある。またさらに新潟県では、通院に際し一定の要件を満たせば通院費が助成される通院費助成制度がある。これらはそれぞれ要件があるため詳細は肝疾患相談センターのホームページ (<http://www.nuh.niigata-u.ac.jp/liv/>) か県のホームページを参照していただきたい。また、助成とはやや異なるが肝硬変患者に対する身体障害者手帳の要件も認定基準が変更され従来のChild-Pugh分類CからChild-

Pugh分類Bまで手帳の要件が緩められたため、今後より多くの患者が要件を満たすようになると考えられる。この件も詳細は肝疾患相談センターのホームページか県のホームページを参照していただきたい。

このようにC型肝炎は画期的な医療の進歩、充実した助成制度を背景に治療をするならばまさに今と言える。可能な限り多くの陽性者の発掘を行い将来の肝炎、肝硬変、肝癌が減ることを切に望んでいる。ぜひ、これを読んでいただいた皆様にも可能な範囲でお力添えいただければ幸いである。

本稿は、平成28年度第1回都道府県肝疾患診療連携拠点病院協議会および医師・責任者向け研修会の資料および新潟県地域保健・健康増進事業の結果などをもとに作成した。

2 C型肝炎治療：難治例の対策とさらなる課題

坂本 直哉

北海道大学大学院医学研究科・消化器内科学分野

Therapeutic Approaches for HCV infection: Tactics for difficult - to - treat populations

Naoya SAKAMOTO

*Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine
Hokkaido University*

要 旨

DAAを用いた治療により、HCV感染症の治療適応が大きく広がった。Daclatasvir + Asunaprevir治療は、宿主要因に影響されず高い治療効果が達成できるが、薬剤耐性変異ウイルスの影響を大きく受ける。ポリメラーゼ阻害薬 Sofosbuvir は、複数のHCVゲノタイプに対して効果を示す。Genotype 2型に対して、Ribavirinとの併用で、96.7%のSVRが得られる。Genotype 1型に対しては Sofosbuvir と Ledipasvir 複合錠の12週投与で100%の著効率を達成している。HCV排除後も肝発癌リスクのコントロール、残存する肝硬変に対する治療など課題が多く、今後急速に変わるHCV治療の動向を把握しつつ認識を一新する必要がある。

キーワード：Direct-acting antivirals, Protease inhibitor, NS5A inhibitor, Polymerase inhibitor, Interferon-free protocol

緒 言

C型肝炎ウイルス(HCV)は国内に約130-150万人の感染者が存在し、患者の高齢化とともに肝細胞癌発症の高危険群となっている。これまでインターフェロン(IFN)投与を基本とした抗ウイルス療法がおもに行われてきたが、近年登場した一連のDirect Acting Antivirals(DAA)と、それらを併用したIFNフリー治療の登場により、治療成績が大きく向上し、治療対象症例も拡大された。

HCVの遺伝子構造とDAA (Direct acting antivirals)

C型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus, HCV)はFlavivirus科に属する約9,600塩基のプラス鎖RNAウイルスである。HCVゲノムRNAは約3,000アミノ酸からなる単一のreading frameを持ち、構造タンパク(Core, E1, E2)および非構造蛋白(P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)が生成される。

DAAとは、ウイルス蛋白を直接標的とした抗ウイルス薬である。主要なDAAのクラスは(NS3)プロテアーゼ阻害薬、NS5A阻害薬、および(NS5B)ポリメラーゼ阻害薬である¹⁾。2015年9月現在国内で承認されている薬剤は、プロテアーゼ阻害薬4種(Telaprevir, Simeprevir, Asunaprevir, Vaniprevir)、NS5A阻害薬2種(Daclatasvir, Ledipasvir)およびポリメラーゼ阻害薬(Sofosbuvir)である。

DAAを使用した治療は2種類に分けられ、IFN, Rivabirin併用療法にプロテアーゼ阻害薬を加えたIFN併用プロトコルと、IFNを使用せず複数のクラスのDAAを併用することで相互の耐性変異ウイルス(Resistance-associated variant, RAV)の出現を抑えつつウイルス排除を狙うIFNフリー・プロトコルがある(図1)²⁾。IFNフリー・プ

ロトコルの優れる点は、従来IFN治療不耐容または不応であった症例に大幅に治療対象が拡大することである(図2)。実際には、高齢者、代償性肝硬変、肝移植例、自己免疫疾患合併例などの多くがIFNフリー・プロトコルで治療可能となった。

IFN併用治療の壁とIFNフリー・プロトコル

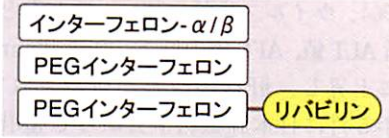
プロテアーゼ阻害薬併用IFN治療により成績がめざましく向上した一方で、IFN治療が超えられない「壁」が浮き彫りになった。まず、IFN治療の効果が宿主側、ウイルス側の様々な要因に影響されるため、IL28B-TG/GG型、PEG-IFN+RBV前治療無効例に代表される治療抵抗例が存在することである。2番目に、治療に伴う発熱、血球減少、うつ症状を始めとする全身性副反応が必発であること、第3に、高齢者、肝線維化進展例、うつ、自己免疫疾患など、IFN治療の非適応症例が多数存在することである。特に日本ではC型肝炎患者の高齢化が世界に際立って進んでおり、65歳以上の患者が全体の約半分を占める。このような状況で、C型肝炎に対するより安全で有効な治療、つまりIFNを使用しない治療の登場が待ち望まれていた。

多くのDAAは単独投与では治療開始後早期に高率に耐性変異を生じ、薬剤抵抗性・不応性となる。このため、標的の異なるDAAを併用することで相互の耐性変異ウイルスの出現を抑えつつウイルス排除を狙うのが、IFNフリー・プロトコルの原理である。

Daclatasvir, Asunaprevir併用療法

NS5A蛋白は小胞体膜上に二量体として局在する。酵素活性はなく、ウイルスゲノムRNAとの結合能がある。NS5A阻害薬であるDaclatasvirはNS5AのN末端側ドメイン1を標的とした薬剤で

1991-2011 インターフェロン+リバビリン治療



2011-2014 DAA併用インターフェロン治療 プロテアーゼ阻害薬



2014- インターフェロン・フリー治療

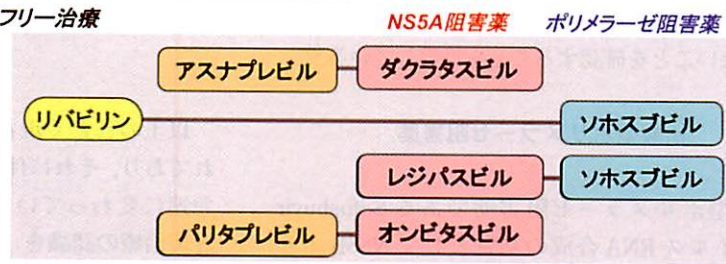
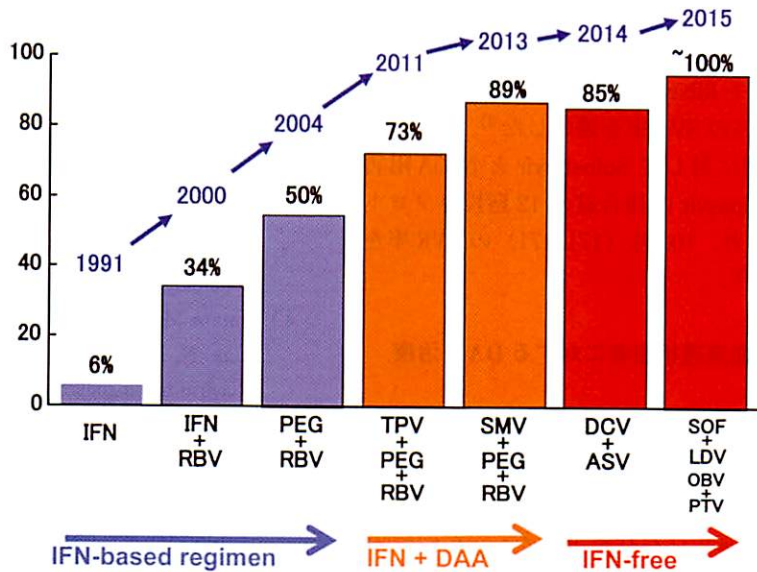


図1 C型肝炎治療プロトコルの変遷



PEG:PEGインターフェロン RBV:リバビリン TPV:テラプレビル SMV:シメプレビル
 DCV:ダクラタスビル ASV:アスナプレビル SOF:ソホスブビル LDV:レジパスビル
 OBV:オンビタスビル PTV:パリタプレビル

図2 C型肝炎治療の進歩 (ゲノタイプ1型)

ある。2014年7月より最初のIFNフリープロトコルであるDaclatasvir + Asunaprevir併用24週療法がC型慢性肝炎、代償性肝硬変を対象に国内承認となっている。本プロトコルの開発治験でのSVR率は初回治療例が89%、再治療例が96%であった³⁾。種々のIFN難治要因(年齢、男女、ウイルス量、肝硬変、IL28B)は治療効果に影響を与えなかったが、治療前RAV(NS5A-L31, -Y93)陽性例ではSVR率が48%(11/23)と、陰性例98%(104/106)に比べ低下することが報告されている。日本肝臓学会ガイドラインでは、本プロトコル開始前に極力NS5A-Y93, -L31変異を測定し、変異がないことを確認することを推奨している²⁾。

核酸型ポリメラーゼ阻害薬

核酸型ポリメラーゼ阻害薬であるSofosbuvirは、ウイルスRNA合成の基質としてNS5Bポリメラーゼに取り込まれchain terminationを起こすことによりウイルスゲノム増殖を阻害する。Sofosbuvirは薬剤耐性変異を生じにくく、複数のHCVゲノタイプに対して効果を示す。2015年3月にgenotype 2型慢性肝炎、代償性肝硬変に対するSofosbuvir + Ribavirin併用12週療法が保険収載され、96.7%のSVR率を達成した⁴⁾。8月には、Genotype 1型に対してSofosbuvirとNS5A阻害薬であるLedipasvirの複合錠の12週投与プロトコルが承認され、100%(171/171)のSVR率を達成している⁵⁾。

HCV陽性血液透析患者に対するDAA治療

現在本邦では約32万人の血液透析患者があり、増加傾向にある。腎性貧血に対するエリスロポエチン製剤の登場前は高度腎機能低下に伴う腎性貧血に対して輸血が行われる事も多く、その結果、透析症例におけるHCV抗体陽性率は、7.3-16.8%と高率である。我々は、ゲノタイプ1型慢性C型肝炎合併透析症例21例について、Daclatasvir + Asunaprevir併用療法の安全性と治療成績の検討を行い、21例中20例が治療終了後12週目での持

続的ウイルス陰性化(SVR12)達成可能であった(95.5%)。ウイルス排除に伴い、ほとんどの症例で血清ALT値、AFP値の低下、血清albumin値は有意に上昇し、肝機能改善が確認されている。2016年5月に日本肝臓病学会からC型肝炎治療ガイドライン第5版が発表され、Special populationとして、透析症例に対する抗HCV治療についてもガイドラインに盛り込まれた。その中では、ゲノタイプ1型慢性C型肝炎合併透析症例に対しては、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法が推奨されている²⁾。

結 語

以上のごとく現在多くのDAAが次々と上市されており、それに伴いC型肝炎の標準治療治療は急速に変わっている。今後の動向を把握しつつ、肝炎治療の認識を一新する必要がある。

参 考 文 献

- 1) Sakamoto N and Watanabe M: New therapeutic approaches to hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 44: 643-649, 2009.
- 2) 日本肝臓学会・肝炎診療ガイドライン作成委員会: C型肝炎治療ガイドライン(第5版). 2016.
- 3) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, et al: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59: 2083-2091, 2014.
- 4) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, et al: Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014.
- 5) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H and Nakane K: Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomized, phase 3 trial *Lancet Infect Dis* 2015; in press.