

Figure 2. 1b 型かつ高ウイルス量症例の48週間のペグインターフェロン+リバビリン療法の累積ウイルス陰性化とSVR率の関係を示した。ISDR変異数が2個以上あれば、早期にHCVの陰性化が見られ81%のSVR率であった。これに対しISDR変異数が0ないし1個であれば、SVR率は40%にとどまる。

立にないしは相関して重要であると報告されている。このアミノ酸変異は、肝発痛にも寄与する独立した因子であることも、長期間の経過観察により示されている¹⁷⁾。

一方、われわれは、ISDR変異数が0ないし1個の難治が予測される症例のうち、4週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法のうち、HCVウイルス量が1 log未満の低下しか得られなかった平坦反応 (flat response) 群と2 log以上減少する急峻反応 (steep response) 群の全塩基配列の比較から、コア70番のアミノ酸が治療効果に関連することを見出した。すなわち、両者のHCV蛋白すべてのアミノ酸残基を比較した結果、差がみられたのは、コア領域とNS2領域のアミノ酸のみであって、統計学的に有意な差がみられたのはコア70番目のアミノ酸のみであった (Figure 3)¹⁸⁾。したがって、ISDR変異数が0ないし1の症例では、治療効果を規定する遺伝子変異は、コア領域の70番のアミノ酸変異のみであり、コア91番のアミノ酸を含む他の変異は関連があるものの有意な因子ではないことが示された。とくに、急峻反応群では、コア70番のアミノ酸はすべてRであるのに対し、平坦反応群で

はすべてQであった。実際の症例ではISDRが0ないし1の難治が予測される症例であっても、このアミノ酸が、Rであれば高率に治癒しているものの、Qに変異していると、インターフェロン反応性が極めて悪く、12週までにウイルスが陰性化しないために、いわゆる null response (無反応) として主治医の判断で治療中断した症例が多く含まれ、たとえ治療完遂してもSVRにならない症例が多数を占めていた。

V ISDRとコアアミノ酸変異を組み合わせた治療効果予測

治療効果を予測する因子として、genotypeとウイルス量が重要であることは明らかであるが、1b型のHCVに関しては、上述のISDRやコア遺伝子変異が重要であることが明らかになった。そこで、われわれは、Y-PERSで集積された1b高ウイルス量症例のうちPEG-IFN α 2b (ペグインターフェロン) +リバビリン併用療法を12カ月間行った194例で上記項目について、治療効果すなわちSVRを予測する因子について多変量解析を行った。この結果、有意な因子は年齢60歳未満、肝線維化 (F因子1以下) といった宿主因子と、「ISDR変異数2個以上」、「コア70番アミノ酸R」

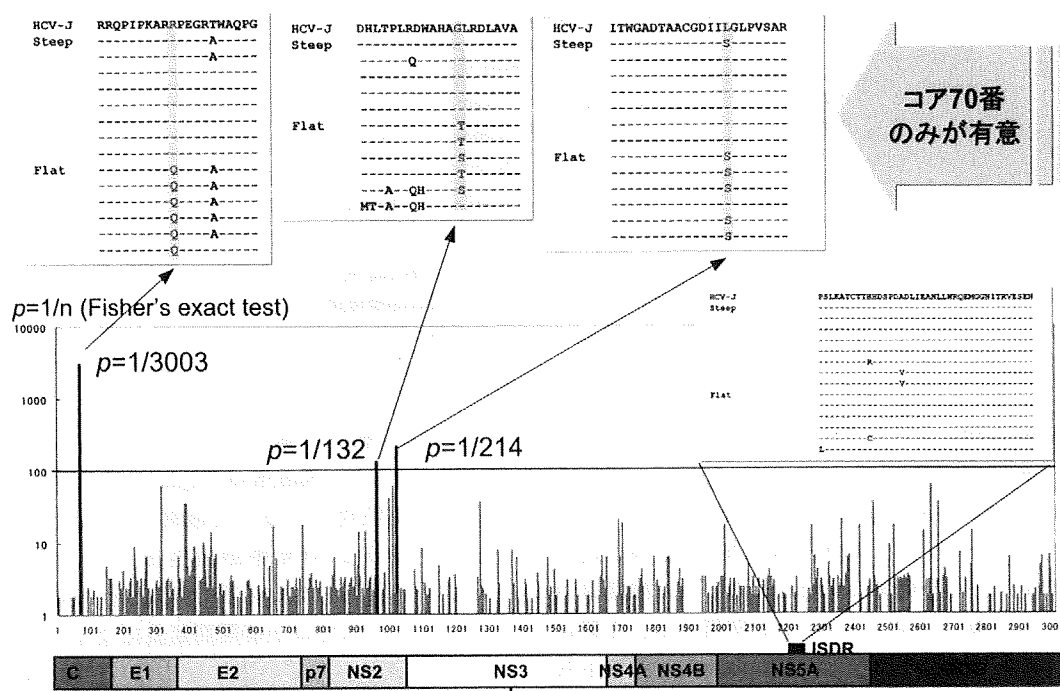


Figure 3. 1b型のHCVのうち、ISDR変異数0ないし1個の症例での、ウイルス反応別の各アミノ酸部位での有意差をみた。HCVウイルス量が1 log未滿の低下しか得られなかった平坦反応 (flat response) 群と2 log以上減少する急峻反応 (steep response) 群の全塩基配列の比較で、統計学的有意差がみられたのはコア70番のアミノ酸のみであった。

のウイルス側因子であり、コア91番アミノ酸や、コア70番と91番の両者変異 non-double wild type は有意な因子としては抽出されなかった。また、統計学的に有意差があるもののうち、最も強力な因子は「ISDR変異数2個以上」であった (Odds比 164.571)。とくに、ISDR変異数が2個以上のペグインターフェロン+リバビリン併用48週間治療のSVR率は81%であったが、0ないし1個変異では40%に過ぎなかった。また、ISDRに2個以上の変異があると、コア70番のアミノ酸変異によらず、高率にウイルス排除がなされるために、この群内では、コアアミノ酸変異は有意な因子としては導かれなことが判明した。次に、ISDR変異数0ないし1個の症例に限って、同様に多変量解析を行うと、有意な因子は年齢60歳未滿、肝線維化F1以下、T.Chol \geq 160、コア70番アミノ酸Rであり、このうち最も重要な因子はコア70番アミノ酸であり (Table 1)。ここで

コア70番アミノ酸変異の有用性が生じてきた。実際のSVR率はISDR変異数0ないし1個の症例で、コア70番アミノ酸がRの場合は58%であり、QないしはHの場合は11%であった ($p=0.0006$)。したがって、1b型に対する48週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法において、治療効果予測に最も重要なものはISDR変異数であり、2個以上であれば高いSVR率が期待できるものの、ISDR変異数0ないし1個の場合には、コア70番アミノ酸がRの場合にのみ高いSVR率が期待できることが示された。したがって、治療効果予測には、まずISDRを測定し、変異数が0ないし1個の場合にはコア70番のアミノ酸変異を測定することで詳細な治療効果予測が可能であると考えられる。

VI V3領域とIRRDR

ISDRとコアアミノ酸以外にも、治療効果を規定するウイルス変異としては、V3 region (NS5A

Table 1. 多変量ロジステック回帰分析

		odds 比	95%CI	p
年齢	< 60/≥ 60	0.122	0.023-0.641	0.0129
F 因子	0-1/2-4	0.066	0.011-0.407	0.0035
T.Chol	< 160/≥ 160	10.757	1.630-70.990	0.0136
コア AA70	Q/R	49.457	4.499-543.583	0.0014

(n = 152)

1b 型の HCV のうち、ISDR 変異数 0 ないし 1 個の症例に限って、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法 48 週間の治療成績を、多変量解析すると、有意な因子としてコア 70 番のみであった。

aa2356-2379) を含む NS5A aa2334-2379 領域が、IFN/RBV 抵抗性領域 (IRRDR) として、報告されている。すなわち、1b 型 HCV 例のペグインターフェロン+リバビリン併用療法施行 45 例の比較検討より、この領域に 6 個以上のアミノ酸変異がみられた場合に高い SVR 率が期待され、6 個以上の変異では 89% の SVR が得られたと報告されている¹⁹⁾。この変異と ISDR やコアアミノ酸変異との関連は明らかではなく今後解析の結果が待たれるところである。

VII 遺伝子解析を応用した個別化医療の可能性と今後の展望

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は、厚生労働省の治療ガイドラインにも示されているように、遺伝子型が 2a ないしは 2b 型であればインターフェロン単独療法でもある程度効果が期待できるが、ウイルス量が多い場合は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法が望ましい。さらに、1b 型でも ISDR 変異数が 4 個以上あれば、単独療法でも治癒可能であるし、2 個以上あればペグインターフェロン+リバビリン療法 48 週間の治療で SVR が期待できる。また ISDR 変異数が 0 ないし 1 で、かつコア 70 番のアミノ酸が変異型の Q であれば治療効果が期待できない。

これら難治例に対しては、治療期間の延長により SVR 率の改善の可能性はある。Berg らは、治療開始 12 週までにウイルス陰性化が得られないものの 24 週までにウイルスが消失した症例では、治療期間を 48 週から 72 週に延長すること

で、SVR 率が 17% から 29% に改善したと報告している¹⁹⁾。Sanchez-Tapias らは 4 週までにウイルス陰性化しかなかった症例を 72 週まで治療延長した場合に SVR 率が 28% から 44% に改善したことを報告している²⁰⁾。われわれの検討でも、上述の難治例では治療期間延長により、治療効果の改善がみられている。とくに、ISDR 変異数 0 ないし 1 個でコア 70 番アミノ酸が Q の症例では 48 週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法の SVR 率は 11% であったが、治療開始 12~24 週にウイルスが陰性化した症例を 72 週間治療すると SVR 率は 40% に向上した。したがって、治療前のウイルス変異に加え、治療開始からのウイルス陰性化時期を考慮することで、最大限の治療効果を得ることができる可能性がある。

しかし、ISDR とコアアミノ酸変異を加えた遺伝子変異を検討しても、宿主因子である性別、年齢、肝線維化・脂肪化、初回・再治療、前治療の効果なども考慮しなければ、一律に治療方針を決定することはできない。われわれの検討でも、ウイルス側因子から難治であると想定されても治癒した症例では、若年・男性・肝線維化が軽度である症例が多く含まれ、ウイルス側因子から SVR が期待されながら治療に失敗した例では、高齢、線維化進展例などが多い。現在までに得られた ISDR とコアアミノ酸変異からみた治療成績を示す (Figure 4) が、このほかにも、治療効果と関連すると考えられる因子は存在し、仮に 10 個の因子が関連するとして各因子に 2 個のカテゴリーが存在すると仮定しても $2^{10} = 1024$ の組み合わせ

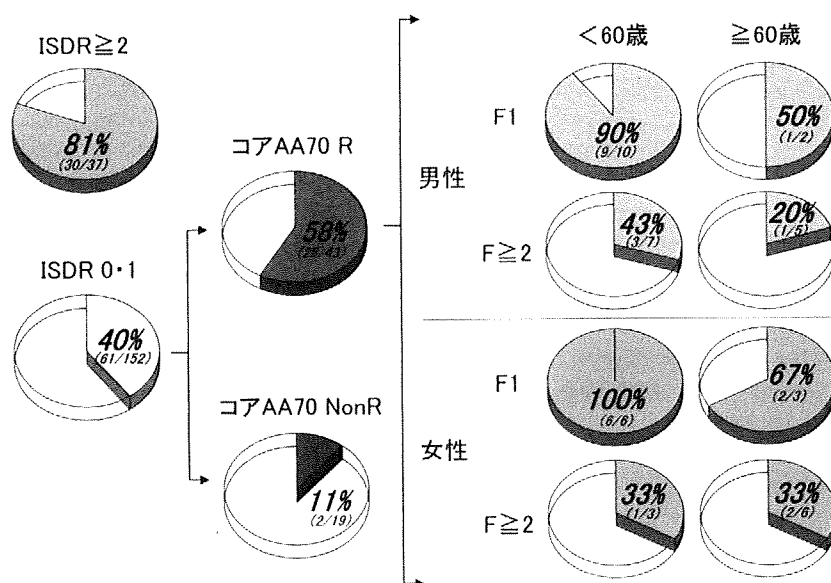


Figure 4. 1b かつ高ウイルス量症例に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法 48 週の治療成績を検討した。まず、統計学的に最も強力な因子である ISDR 変異数により 2 個以上、0 ないし 1 個に分類し、ISDR 変異数 0 ないし 1 個の症例ではさらにコア 70 番のアミノ酸により分類した。さらにコア 70 番アミノ酸が R の症例では、統計学的に有意な宿主因子である、年齢と肝線維化ごとの治療成績を男女別に示した。

が存在することになる²¹。このうち治療効果予測に最も重要なものは、遺伝子型や ISDR を含めたウイルス側因子であることはいままでのないが、今後はこれら因子を組み合わせた詳細な治療効果予測によって、近い将来の、いわゆる個別化医療が可能になるものと思われる。また、最近、治療効果を予測する方法として、仮説を検証する従来の統計解析手法とは全く異なる「データマイニング手法」を用いて治療効果を予測する因子を網羅的に解析しても、ウイルス側要因は非常に重要な因子であることが徐々に明らかになっている。

一方、抗ウイルス療法として、NS3-4 protease 阻害剤である Telaprevir が臨床試験の途上であり、著しい成果が期待されている。すなわち、従来のペグインターフェロン+リバビリン療法での 2 週間のウイルス減少率 2 log 程度であるのに対し、ペグインターフェロン+リバビリン+Telaprevir の 3 者併用療法では、これをはるかに凌駕するウイルス減少がみられている。しかし、全く反応がみられない null response 例や、Telapre-

vir に対する耐性変異を獲得する HCV も存在し、皮疹などの重篤な副作用も散見される²²。したがって、これまで以上に治療効果予測が重要になり、治療法選択の判断材料として、やはり遺伝子変異の測定が重要な意味を持つものと思われる。

文 献

- 1) McHutchinson 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: 1485-1492: 1998
- 2) Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 339: 1493-1499: 1998
- 3) Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 358: 958-965: 2001

- 4) Friedl NW, Shiffman ML, Reddy KR, et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347:975-982: 2002
- 5) Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 40:993-999: 2004
- 6) 研究代表者 熊田博光: B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究. 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成19年度総括・分担報告書, 2008
- 7) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334:77-81: 1996
- 8) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 96:224-230: 1995
- 9) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al: Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 78:83-90: 2006
- 10) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al: Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 79:1686-1695: 2007
- 11) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology* 50:361-368: 2007
- 12) Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, et al: Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J Virol* 81:8211-8224: 2007
- 13) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al: Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 48:38-47: 2008
- 14) 坂本 稔, 榎本信幸: C型肝炎ウイルス変異と治療反応性. 消化器疾患最新の治療. 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫編, 南江堂, 東京, 31-34: 2009
- 15) Maekawa S, Enomoto N, Sakamoto N, et al: Introduction of NS5A mutations enables subgenomic HCV replicon derived from chimpanzee-infectious HC-J4 isolate to replicate efficiently in Huh-7 cells. *J Virol* 78:394-403: 2004
- 16) 坂本 稔, 榎本信幸: ウイルス性慢性肝炎: 診断と治療の進歩. *日本内科学会誌* 97:57-63: 2008
- 17) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 46:1357-1364: 2007
- 18) 前川伸哉, 坂本 稔, 榎本信幸: Hepatitis virus genome wide analysis. 肝疾患 Review 2008-2009. 小俣政男監修, 日本メディカルセンター, 東京, 92-97: 2008
- 19) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130:1086-1097: 2006
- 20) Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al: Peginterferon-alfa 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131:451-460: 2006
- 21) 坂本 稔, 榎本信幸: 治療効果予測とテーラーメイド治療の可能性. *消化器の臨床* 12:68-73: 2009
- 22) Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al: Antiviral effects and safety of terapeutic peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol* 49:163-169: 2008

(論文受領, 平成21年3月2日)
 (受理, 平成21年3月3日)

特集II C型慢性肝炎のペグインターフェロンとリバビリン療法の治療成績と投与の工夫

ウイルス変異からみたC型慢性肝炎の治療法*

坂本 穰**
榎本 信幸***

Key Words : interferon, ISDR, amino acid mutations in HCV core region

はじめに

C型慢性肝炎に対する治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の登場によって格段に進歩し、約70%の症例でウイルス排除(持続的ウイルス陰性化: sustained viral response [SVR])が可能となった。この一方、残りの30%の症例では、いまだ、ウイルス排除がなされず、この難題を克服することが大きな課題となっている。これらインターフェロン反応性の違いについては、これまでに遺伝子型、ウイルス量、遺伝子変異などのウイルス側因子、性、年齢、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などの宿主因子、また、薬剤の中止・減量、治療期間などの治療因子が関与していることが報告されている。このうち、遺伝子型とウイルス量をはじめとしたウイルス側の因子はもっとも重要であることは明らかで、わが国で70%を占める1b型はとくに治療抵抗性で、とくに、Real time PCR法で5 log IU/ml以上の高ウイルス量例はもっとも難治である。このため、厚生労働省の研究班から示されているガイドライン¹⁾では、初回治療の場合、高ウイルス量症例では、もっとも強力

なペグインターフェロン+リバビリン併用療法が推奨され、1b型では48週間、2a/2b型では24週間の治療期間が標準とされている。すなわち、低ウイルス症例では、インターフェロン単独療法で十分に治癒可能であり、2a/2b型では、たとえ高ウイルス量であっても、併用療法(24週)をおこなえば、80%以上のSVRが得られるからである。一方、1b型かつ高ウイルス量症例では、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を48週間行っても、ウイルス排除率は40%程度にとどまるうえ、強力な治療法であるが故の副作用も多く、貧血や鬱症状、間質性肺炎、脳出血など、生命予後にかかわる副作用も多く、治療中の薬剤の中止・減量が治療成績を減弱させている。したがって、インターフェロン療法においては、治療開始前の効果予測が、適応症例の選択や治療期間を含めた治療法の決定には必要不可欠であることはもちろん、治療効果と副作用とのリスク対効果比較や不要な治療抑止などの面からも重要である。また、最近telaprevirをはじめとした新規抗ウイルス剤の開発も進行中で、近い将来の選択肢を見据えた治療選択も可能となる。

1b型かつ高ウイルス量症例の治療成績

C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)は

* Treatment strategy of chronic hepatitis C using mutations in the HCV genome.

** Minoru SAKAMOTO, M.D., Ph.D.: 山梨大学大学院医学工学総合研究部肝疾患地域先端医療システム学(〒409-3898 中央市下河東1110); Advanced and Community Medicine for Liver Disease, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, Chuo 409-3898, JAPAN

*** Nobuyuki ENOMOTO, M.D., Ph.D.: 山梨大学医学部内科学講座第1教室(消化器内科)

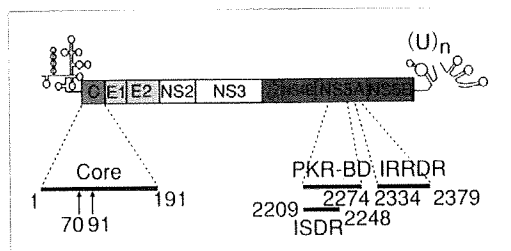


図1 インターフェロン感受性に関連するC型肝炎ウイルスの遺伝子変異

+1本鎖のRNAウイルスであり、ゲノムの両端に非翻訳領域が存在し、中央部には約3,010個のアミノ酸からなる1本のポリ蛋白前駆体をコードするopen reading frameが存在する。この領域にはHCVの構造蛋白(コア、エンベロップ蛋白)とウイルス増殖に必要な種々の酵素をコードする非構造領域(nonstructural region: NS)が存在する。これまで、1b型のHCVのインターフェロン治療の治療効果規定因子として明らかになっているウイルス側の因子として、インターフェロン感受性領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)²³⁾、コアアミノ酸変異¹⁷⁾、IFN/RBV抵抗性領域(IFN/RBV resistance-determining region: IRRDR)⁸⁾などが報告されている(図1)。

特に、ISDRは、HCVのNS5A領域C末端よりの40アミノ酸(a. a. 2209-2248)領域であり、インターフェロン単独療法の時代に1b型の著効症例と無効症例の全塩基配列の比較から見出されたもので、インターフェロン単独6か月間の治療で、この領域に、標準配列であるHCV-Jとの比較で4個以上のアミノ酸変異がある(mutant type)とSVRになる可能性が高く、1~3個の変異(intermediate type)や変異なし(wild type)では治療効果に乏しいことが報告されている。

そこで、われわれは、山梨大学第1内科と関連施設で組織するY-PERS(Yamanashi PEG-interferon + Ribavirin Study)で集積された1b高ウイルス量症例のうちPEG-IFN α 2b(ベグイントロン)+リバビリン併用療法を12か月間行った症例で、治療効果すなわちSVRを予測する因子について多変量解析を行った。この結果、有意な因子は年齢60歳未満、肝線維化(F因子1以下)といった

表1 ベグインターフェロン+リバビリン併用療法48週間の治療に関する因子(多変量解析)

	odds比	95%CI	P	
年齢	<60/ \geq 60	0.255	0.057~0.886	0.0329
F因子	0~1/2~4	0.139	0.034~0.563	0.0061
ISDR変異数	0~1/2	164.571	8.458~>999.9	0.0008
コアAA70	Q/R	13.840	2.464~77.739	0.0028

(n=194)

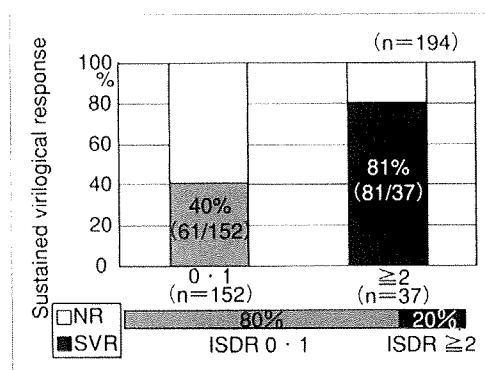


図2 1b型かつ高ウイルス量症例の48週間のベグインターフェロン+リバビリン療法のISDR変異数別SVR率

宿主因子と、「ISDR変異数2個以上」、「コア70番アミノ酸R」のウイルス側因子であり、コア91番アミノ酸や、コア70番と91番の両者変異non-double wild typeは有意な因子としては抽出されなかった。また、統計学的に有意差があるもののうち、もっとも強力な因子は「ISDR変異数2個以上」であった(Odds比164.571)(表1)。とくに、ISDR変異数が2個以上のベグインターフェロン+リバビリン併用48週間治療のSVR率は81%であったが、0ないし1個変異では40%にすぎなかった(図2)。また、ISDRに2個以上の変異があると、コア70番のアミノ酸変異によらず、高率にウイルス排除がなされるために、この群内では、コアアミノ酸変異は有意な因子としては導かれなかったことが判明した。次に、ISDR変異数0ないし1個の症例に限って、同様に多変量解析を行うと、有意な因子は年齢60歳未満、肝線維化F1以下、T. Chol \geq 160、コア70番アミノ酸Rであり、このうちもっとも重要な因子はコア70番アミノ酸であり(表2)、ここでコア70番アミノ酸変異の有用性が生じてきた。実際のSVR率はISDR変異数0ないし1個の症例で、コア70

表2 ISDR変異数0・1症例におけるペグインターフェロン+リバビリン併用療法48週間の治療に関する因子(多変量解析)

		odds比	95%CI	P
年齢	<60/≥60	0.122	0.023~0.641	0.0129
F因子	0~1/2~4	0.066	0.011~0.407	0.0035
T. Chol	<160/≥160	10.757	1.630~70.990	0.0136
コアAA70	Q/R	49.457	4.499~543.583	0.0014

(n=152)多変量ロジスティック回帰分析。

番アミノ酸がRの場合は58%であり、QないしHの場合は11%であった($P=0.0006$)。したがって、1b型に対する48週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法において、治療効果予測にもっとも重要なものはISDR変異数であり、2個以上であれば高いSVR率が期待できるものの、ISDR変異数0ないし1個の場合には、コア70番アミノ酸がRの場合にのみ高いSVR率が期待できることが示された。したがって、治療効果予測には、まずISDRを測定し、変異数が0ないし1個の場合にはコア70番のアミノ酸変異を測定することで詳細な治療効果予測が可能であると考えられる。しかも、インターフェロン単独療法でSVRを得るためには4個以上のアミノ酸変異が必要であったが、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法においては、2個以上の変異があれば80%以上の高い確率でSVRを期待できることが明らかになった²³⁾。

難治例に対する治療の工夫

今後、telaprevirを含めた新しい治療法により治療効果が格段に向上する可能性はあるが、現在ただちに可能なことはペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療期間の延長である。先のガイドラインでも、「投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下するがHCV RNAがReal time PCR法で陽性で、36週までに陰性化した例」では、プラス24週(トータル72週間)の治療が推奨されている。われわれのamplicor法での検討では、ISDRに2個以上変異があると、12週までのウイルス陰性化(early viral response : EVR)は79%であり、最終的に82%がウイルス排除されていたが、ISDR変異数0ないし1個の症例では、EVRは60%にすぎなかった。しかし、EVR達

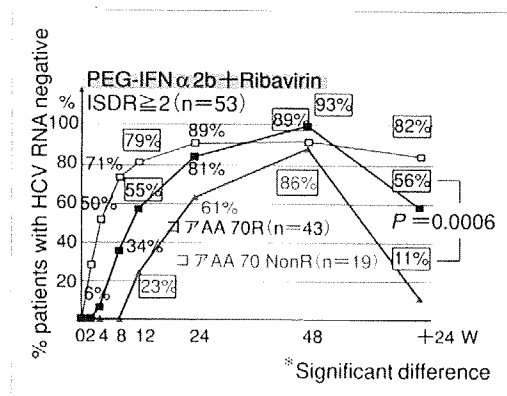


図3 ISDRとコアアミノ酸変異からみたウイルス累積陰性化率

成者のうち約80%がSVRとなることから、ISDR変異は、少なくとも投与開始12週までの早期ウイルス動態を規定して、EVRが達成さえすれば最終的なウイルス排除に結びつくものと考えられた。さらに、ISDR変異数0ないし1個の症例では、ウイルス動態は、コア70番アミノ酸により異なることも明らかになってきた。すなわち、コア70番アミノ酸がRであれば55%がEVRを達成し、このうち88%がSVRになるのに対し、R以外の変異例ではEVRを達成したのは23%にすぎず、このうち67%がSVRとなつたにすぎなかった(図3)。そこで、amplicor法で12週以降24週以内にHCV RNAが陰性化した(late viral response : LVR)症例については、72週までの治療延長が考慮されるが、ISDR変異数0ないし1個の症例では約20%がこれに相当する。Bergらは、治療開始12週までにウイルス陰性化が得られないものの24週までにウイルス消失した症例では、治療期間を48週から72週に延長することで、SVR率が17%から29%に改善したと報告している²⁴⁾。Sanchez-Tapiasらは4週までにウイルス陰性化しなかった症例を72週まで治療延長した場合にSVR率が28%から44%に改善したことを報告している²⁵⁾。われわれの検討では、この症例群のSVRは40%であったが、まだ、症例数が必ずしも多くないことや、ウイルス量の判定法が、現在は、より鋭敏なreal time PCR法が主流となったことなどから、今後の詳細な解析が待たれるところであるが、現在までの検討ではEVR例に加え、

表3 1b型かつ高ウイルス例のC型肝炎ウイルス変異に基づく治療戦略

コアAA70	ISDR変異数	0・1	2~3	≥4
R		・PEG + Riba (12か月) (LVR例では72週投与)	PEG + Riba (12か月)	IFN単独投与 (6~12か月)
NonR (Q)		・PEG + Riba LVR例では72週投与 ・発癌予防のインターフェロン少量長期 ないしは肝庇護療法 ・特来のprotease阻害剤併用		

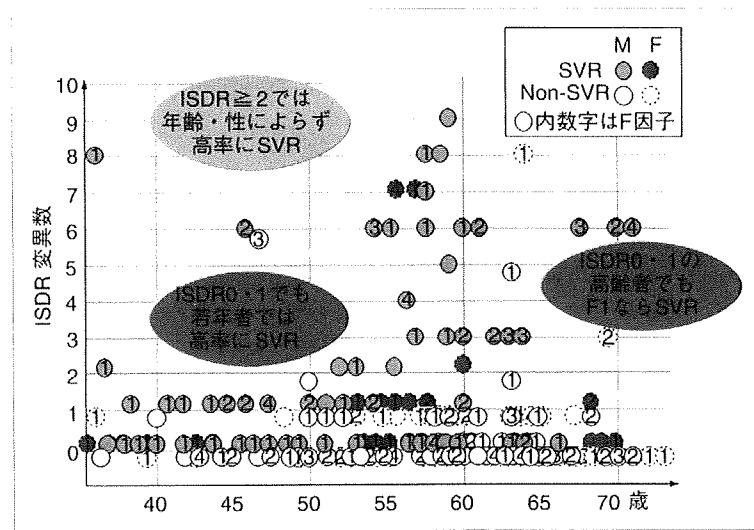


図4 ISDR・年齢・性別・肝線維化とSVRの関係

LVR例に治療期間を延長することで、コア70番アミノ酸がRであれば約70%、R以外では40%のSVR率が期待できることとなる。

したがって、現時点では、治療効果予測にはウイルス学的要因が考慮して治療方針を決定する。すなわち、1bかつ高ウイルス量症例では、まずISDRを測定し、4個以上変異があればインターフェロン単独療法(6か月)で十分であるし、2から3個変異があればペグインターフェロン+リバビリン48週間併用療法が選択される。しかしISDR変異数0ないし1個の症例では、コア70番アミノ酸がRの場合はペグインターフェロン+リバビリン併用48週間とし、コア70番アミノ酸がR以外で、HCV RNAが12週以降36週以内に陰性化した場合は、ペグインターフェロン+リバビリン72週間治療を考慮する。しかし、これ以外の場合は、肝機能を維持し、肝発癌抑止

を図るためのインターフェロン少量長期療法ないしは肝庇護療法を継続しつつ、現在臨床試験が進行中のNS3-4 protease阻害剤であるtelaprevirを含めた今後の治療を期待することとなる(表3)。

個別化治療の可能性

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果は、遺伝子型、ISDR、コアアミノ酸変異の、ウイルス遺伝子変異により、ある程度予測可能となった。しかし、ISDRとコアアミノ酸変異などウイルス側要因が同一であっても、宿主因子である性別、年齢、肝線維化・脂肪化、初回・再治療、前治療の効果なども考慮しなければ、一律に治療方針を決定することはできない。われわれの検討でも、ウイルス側因子から難治であると想定されても、SVRとなった症例では、若年・男性・肝線維化が軽度である症例が多く含

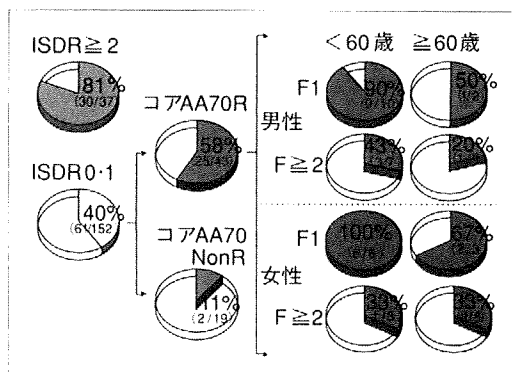


図5 遺伝子変異と宿主因子からみた1bかつ高ウイルス量症例に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法48週の治療成績

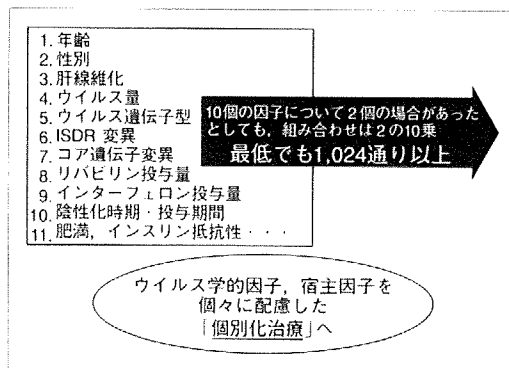


図6 遺伝子変異からみた1b型の慢性肝炎に対する個別化医療

まれ、ウイルス側因子からSVRが期待されながら治療に失敗した例では、高齢、線維化進展例などが多い(図4)。現在までに得られたISDRとコアアミノ酸変異からみた治療成績を示す(図5)¹³が、このほかにも、治療効果と関連すると考えられる因子は存在し、仮に10個の因子が関連するとして各因子に2個のカテゴリーが存在すると仮定しても2¹⁰=1024の組み合わせが存在することになる(図6)¹⁴。このうち治療効果予測にもっとも重要なものは、遺伝子型やISDRを含めたウイルス側因子であることは言うまでもないが、今後はこれら因子を組み合わせた詳細な治療効果予測によって、近い将来の、いわゆる個別化医療が可能になるものと思われる。また最近では、治療効果を予測する方法として、仮説を検証する従来の統計解析手法とはまったく異なる「データマイニング手法」を用いて治療効果を予測する因子を網羅的に解析しても、ウイルス側要因は非常に重要な因子であることが徐々に明らかになっている。

文 献

1) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)。B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究。総括分担報告書。2008。
2) Enomoto N, Sukuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C

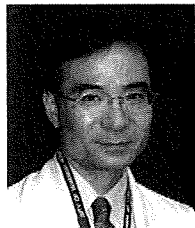
virus 1b infection. N Engl J Med 1996 ; 334 : 77-81.
3) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. J Clin Invest 1995 ; 96 : 224-30.
4) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Predictive factors of virological non-response to onterferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. J Med Virol 2006 ; 78 : 83-90.
5) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. J Med Virol 2007 ; 79 : 1686-95.
6) Akuta N, Susuki F, Kawamura Y, et al. Prediction of response to pegylated intrerferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core proteun and very early dynamics of viremia. Intervirology2007 ; 50 : 361-8.
7) Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, et al. Pretreatment Sequence Diversity Differences in the Full-Length Hepatitis C Virus Open Reading Frame Correlate with Early Response to Therapy. J. Virol. 2007 ; 81 : 8211-24.
8) El-Shamy A, Nagano-Fijii M, Sasase N, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. Hepatology

- 2008 ; 48 : 38-47.
- 9) 坂本 穰, 榎本信幸. ウイルス性慢性肝炎: 診断と治療の進歩. 日本内科学会誌 2008 ; 97 : 57-63.
- 10) 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. Hepatitis virus genome wide analysis. 肝疾患Review 2008-2009(小俣政男・監). 東京: 日本メディカルセンター; 2008. p. 92.
- 11) Berg T, von Wager M, Nasser D, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferonalfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1086-97.
- 12) Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006 ; 131 ; 451-60.
- 13) 坂本 穰, 榎本信幸. 遺伝子変異からみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測. 日本消化器病学会雑誌 2009 ; 106 : 485-92.
- 14) 坂本 穰, 榎本信幸. 治療効果予測とテーラーメイド治療の可能性. 消化器の臨床 2009 ; 12 : 68-73 .

* * *

C型肝炎ウイルス変異に基づく治療戦略

Treatment strategy of chronic hepatitis C using mutations in the HCV genome



坂本 稔(写真) 榎本信幸

Minoru SAKAMOTO¹ and Nobuyuki ENOMOTO²

山梨大学大学院医学工学総合研究部肝疾患地域先端医療システム学講座¹, 同医学部内科学講座第1教室²

◎C型肝炎に対するインターフェロン治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の登場により格段に進歩した。しかし、難治とされる1b型かつ高ウイルス量症例のSVR率は50%に満たない。この治療効果を規定する因子として重要なものは遺伝子型をはじめとしたウイルス側要因であり、とくにインターフェロン感受性領域(ISDR)やコア70番のアミノ酸変異が重要である。現時点ではISDRのアミノ酸変異数が2個以上であればペグインターフェロン+リバビリン併用療法48週間で治癒可能であり、0または1個変異ではコア70番アミノ酸がRの場合に治癒可能であり、R以外の変異型の場合はreal time PCR法で36週までにウイルス陰性化した場合のみが72週間の併用療法延長でウイルス排除が可能となる。したがって、これ以外の場合は肝癌抑止のためのインターフェロン少量長期または肝底療法により、将来使用可能となるtelaprevirを含むプロテアーゼ阻害剤を待つべきである。

Key word : C型肝炎, インターフェロン治療, インターフェロン感受性領域(ISDR), コア70番アミノ酸変異, テーラーメイド治療

C型肝炎に対する治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の登場によって格段に進歩した。しかし、難治とされる遺伝子型(genotype)1かつ高ウイルス量症例では、併用療法を48週行っても約半数でのみウイルス排除(sustained viral response: SVR)が可能であるにすぎない。このインターフェロン反応性の違いについては、遺伝子型、ウイルス量、遺伝子変異などのウイルス側因子、性、年齢、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などの宿主因子、また、薬剤の中止・減量、治療期間などの治療因子が関与していることが報告されている。このうち、遺伝子型とウイルス量をはじめとしたウイルス側の因子がもっとも重要であることは明らかで、遺伝子型2aや2b型は治療感受性がよいが、わが国で70%を占める1b型は治療抵抗性であり、とくにreal time PCR法で5 log IU/ml以上の高ウイルス量例はもっとも難治である。このため、厚生労働省の研究班から示されているガイドライン¹⁾でも、現在もっとも強力なペグインターフェロン+リバビリン

併用療法は、初回治療の場合は高ウイルス量症例のみに限定され、1b型では48週間、2a/2b型では24週間の治療期間が標準とされている。このことは、低ウイルス量症例ではリバビリンの併用を行わなくとも、インターフェロン単独療法で十分に治癒可能であることを示している。一方、1b型かつ高ウイルス量症例では、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を48週間行ってもウイルス排除率は40%程度にとどまることから、治療開始前に効果を予測することは治療方針の決定や無用な治療を避けるために重要と考えられる。

◆ インターフェロンの治療効果に関連した遺伝子変異

C型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus: HCV)は+1本鎖のRNAウイルスであり、ゲノムの両端に非翻訳領域が存在し、中央部には約3,010個のアミノ酸からなる1本のポリ蛋白前駆体をコードするopen reading frameが存在する。この領域には、HCVの構造蛋白(コア、エンベロープ蛋白)とウイ

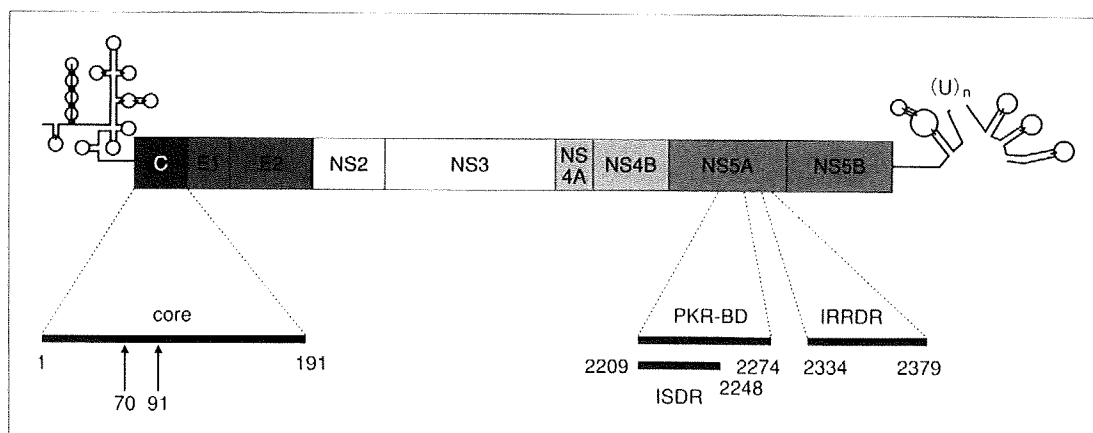


図 1 インターフェロン感受性に関連するC型肝炎ウイルスの遺伝子変異

ルス増殖に必要な種々の酵素をコードする非構造領域(nonstructural region : NS)が存在する。これまでインターフェロン治療の治療効果規定因子として明らかになっているウイルス側の因子は上述の遺伝子型、ウイルス量であるが、1b型ではこのほかに、インターフェロン感受性領域(interferon sensitivity determining region : ISDR)^{2,3)}、コアアミノ酸変異^{4,7)}、IFN/RBV 抵抗性領域(IFN/RBV resistance-determining region : IRRDR)⁸⁾などが報告されている(図 1)。

ISDR

ISDR は、HCV の NS5A 領域 C 末端よりの 40 アミノ酸(a. a. 2209~2248)領域であり、インターフェロン単独療法時代に 1b 型の著効症例と無効症例の全塩基配列の比較から見出されたものである。すなわち、インターフェロン単独 6 カ月間の治療で、この領域に、標準配列である HCV-J との比較で 4 個以上のアミノ酸変異がある(mutant type)と SVR になる可能性が高く、1~3 個の変異(intermediate type)や変異なし(wild type)では治療効果に乏しい。しかし、インターフェロン単独療法では治療効果はウイルス量と相関し、HCV RNA が多いほど治療効果が劣るため、ISDR 変異は単にウイルス量を反映しているにすぎないとの指摘もある。実際、ISDR は PKR binding domain の N 末端側に位置し、ウイルス増殖と密接に関連し、ISDR に変異が多くなるほどウイルス量は少なくなることが知られている。しかし、治

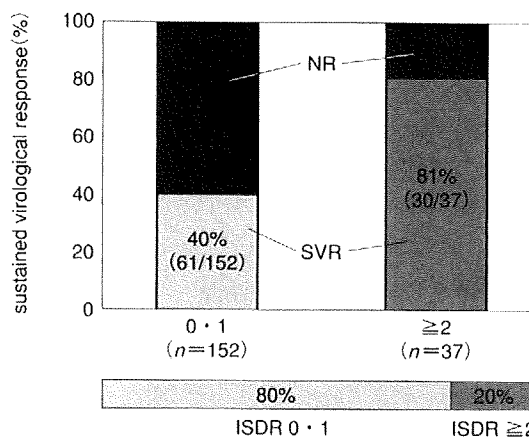


図 2 1b型かつ高ウイルス量症例の48週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法におけるISDR変異数とSVR達成率(Y-PERS集積症例)(n=194)

療効果を規定する因子について多変量解析を行うと、ISDR はウイルス量とは関係なく SVR に寄与する独立した因子として認められる。一方、現在 1b 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する標準治療であるペグインターフェロン+リバビリン併用療法においても ISDR 変異は SVR を規定する独立した因子であることが、山梨大学第一内科と関連施設で組織する Y-PERS(Yamanashi PEG-interferon+Ribavirin Study)で集積された症例の検討で明らかになってきた。しかも、インターフェロン単独療法で SVR を得るためには 4 個以上のアミノ酸変異が必要であったが、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法においては 2 個以上の変異があれば、80%以上の高い確率で

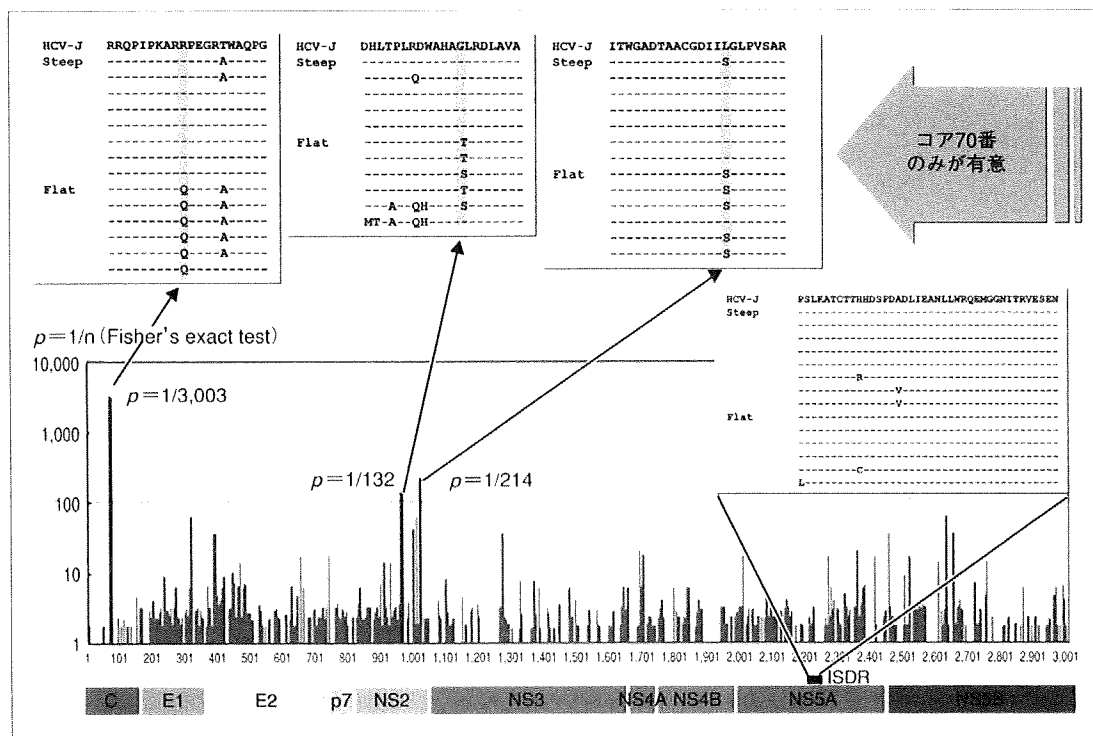


図 3 1b型のHCVのうちISDR変異数0ないし1個の症例での、ウイルス反応別の各アミノ酸部位の相違

SVR を期待できることが示されている(図 2)⁹⁾。

コアアミノ酸変異

1b 型 HCV のコア領域の 70 番と 91 番のアミノ酸変異がペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果を規定することは、Akuta らによって報告されている。すなわち野生型では、コアアミノ酸 70 番のアミノ酸はアルギニン(Arginine: R)で、91 番はロイシン(Leucine: L)であるが、治療抵抗(non-virological response: NVR)例では、コア 70 番アミノ酸はグルタミン(Glutamine: Q)またはヒスチジン(Histidine: H)に、コア 91 番アミノ酸はメチオニン(Methionine: M)に置換されていることが多い。とくに、この両者が変異している non-double wild type は NVR にかかわる因子であり、両者が野生型(double wild type)であることが SVR に寄与する因子であると報告されている。したがって、コアアミノ酸 70 番あるいは 91 番のアミノ酸変異はそれぞれ独立して、あるいは相関して治療効果と関連することが示されている。

一方、著者らは ISDR 変異数が 0 または 1 個の症例のうち、4 週間のペグインターフェロン+リバビリン併用投与で、HCV ウイルス量が 1 log 未満の低下しか得られなかった平坦反応(flat response)群と 2 log 以上減少する急峻反応(steepest response)群の全塩基配列の比較から、コア 70 番のアミノ酸が治療効果に関連することを見出した。すなわち、両者の HCV 蛋白すべてのアミノ酸残基を比較した結果、統計学的に有意差をもって相違がみられたのはコア 70 番目のアミノ酸のみであり、コア 91 番のアミノ酸を含む他の変異は関連があるものの有意な因子ではなかった(図 3)¹⁰⁾。しかも、ISDR 変異にかかわらず、治療効果に関与する因子について多変量解析すると、もっとも有意な因子は“ISDR 変異数 2 個以上”であり(表 1)、ISDR 変異数 0 または 1 個の場合に限りコア 70 番のアミノ酸変異が治療効果を規定することが明らかになった。

表 1 1b型のHCVのうちペグインターフェロン+リバビリン併用療法48週間の治療に関する因子 (多変量解析)

		odds 比	95%CI	p
年齢	<60/≥60	0.255	0.057~0.886	0.0329
F 因子	0~1/2~4	0.139	0.034~0.563	0.0061
ISDR 変異数	0~1/2~	164.571	8.458~>999.9	0.0008
コア AA70	Q/R	13.840	2.464~77.739	0.0028

n=194, 多変量ロジスティック回帰分析.

ISDRとコアアミノ酸変異を組み合わせた効果予測と治療戦略

1b型のC型慢性肝炎では、ISDRとコアアミノ酸変異の組合せで詳細な治療効果予測が可能となった。すなわち、まずISDRを測定し、4個以上のアミノ酸変異があればインターフェロン単独療法6カ月でも約70%のSVR率が期待できる。また、2個以上、すなわち2または3個のアミノ酸変異があれば、48週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法で80%のSVRが期待できる。ISDR変異数が0または1個の場合は、コア70番のアミノ酸がRである場合でのみ60%のSVRが期待できるが、R以外の場合のSVR率は約10%で、治癒はほとんど望めない。したがって、これらの症例の場合は、治療効果を高めるために何らかの治療の工夫が必要となってくる。今後、新しい治療法が出現する可能性もあるが、現在ただちに可能なことはペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療期間の延長である。先のガイドラインでも「投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下するがHCV RNAがReal time PCR法で陽性で、36週までに陰性化した例」では、プラス24週(トータル72週間)の治療が推奨されている。著者らのAmplificor法での検討では、ISDRに2個以上変異があると12週までのウイルス陰性化(early viral response: EVR)は86%であり、最終的に81%がウイルス排除されていたが、ISDR変異数0または1個の症例ではEVRは60%にすぎなかった。しかし、EVR達成者のうち約80%がSVRとなることから、ISDR変異はすくなくとも投与開始12週までの早期ウイルス動態を規定していて、EVRを達成さえすれば最終的なウイルス排除に結びつくものと考えられた。さらに、ISDR変異数0または1個の症例で

は、ウイルス動態はコア70番アミノ酸により異なることも明らかになってきた。すなわち、コア70番アミノ酸がRであれば65%がEVRを達成し、このうち88%がSVRになるのに対し、R以外の変異例ではEVRを達成したのは18%にすぎず、このうち67%がSVRとなったにすぎなかった。そこで、Amplificor法で12週以降24週以内にHCV RNAが陰性化した(late viral response: LVR)症例については72週までの治療延長が考慮されるが、ISDR変異数0または1個の症例では約20%がこれに相当する。Bergらは治療開始12週までにウイルス陰性化が得られないものの24週までにウイルス消失した症例では、治療期間を48週から72週に延長することでSVR率が17%から29%に改善したと報告している¹¹⁾し、Sanchez-Tapiasらは4週までにウイルス陰性化しかなかった症例を72週まで治療延長した場合にSVR率が28%から44%に改善したことを報告している¹²⁾。著者らの検討では、この症例群のSVRは40%であったが、まだ症例数がかならずしも多くないことや、ウイルス量の判定法が現在はより鋭敏なReal time PCR法が主流となったことなどから今後の詳細な解析が待たれるところであるが、現在までの検討ではEVR例に加え、LVRで治療期間を延長することで、コア70番アミノ酸がRであれば約70%、R以外では40%のSVR率が期待できることとなる。

したがって現時点では、治療効果予測にはウイルス学的要因がもっとも有用であることから、これらを考慮して治療方針を決定する。すなわち、1bかつ高ウイルス量症例ではまずISDRを測定し、4個以上変異があればインターフェロン単独療法(6カ月)で十分であるし、2または3個変異があればペグインターフェロン+リバビリン48

表 2 1b型かつ高ウイルス例のC型肝炎変異に基づく治療戦略

ISDR 変異数 コア AA70	0・1	2・3	≥4
R	・ PEG+Riba (12 カ月) (LVR 例では 72 週投与)		
NonR(Q)	・ PEG+Riba (LVR 例では 72 週投与) ・ 発痛予防の IFN 少量長期ないしは肝 底護療法 ・ 将来の protease 阻害剤併用	PEG+Riba (12 カ月)	IFN 単独投与 (6~12 カ月)

PEG：ペグインターフェロン，IFN：インターフェロン，Riba：リバビリン。

週間併用療法が選択される。しかし、ISDR 変異数 0 または 1 個の症例では、コア 70 番アミノ酸が R の場合はペグインターフェロン+リバビリン併用 48 週間とし、コア 70 番アミノ酸が R 以外で、HCV RNA が 12 週以降 36 週以内に陰性化した場合はペグインターフェロン+リバビリン 72 週間治療を考慮する。しかし、これ以外の場合は肝機能を維持し、肝発癌抑止をはかるためのインターフェロン少量長期療法または肝底護療法を継続しつつ、現在臨床試験が進行中の telaprevir を含めたプロテアーゼ阻害剤を含めた今後の治療を期待することとなる(表 2)。

テーラーメイド治療の可能性

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果は、遺伝子型、ISDR、コアアミノ酸変異の、ウイルス遺伝子変異により、ある程度予測可能となった。しかし、ウイルス側要因が同一であっても性、年齢、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などの宿主因子や薬剤の中止・減量、治療期間などの治療因子により治療効果が異なる。著者らの検討でも、ウイルス側要因から難治と考えられた症例でもウイルス排除がなされた症例では若年・男性・肝線維化が軽度である症例が多く含ま

れ、ウイルス側因子により SVR が期待されながらウイルス排除がなされなかった症例では高齢、線維化進展例などが多かった。今後はこれら因子を組み合わせ個々に判断することで、近い将来のいわゆる個別化医療が可能になるものと思われる。

文献

- 1) 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野), B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究. 総括研究報告書, 2007.
- 2) Enomoto, N. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **334** : 77-81, 1996.
- 3) Enomoto, N. et al. : *J. Clin. Invest.*, **96** : 224-230, 1995.
- 4) Akuta, N. et al. : *J. Med. Virol.*, **78** : 83-90, 2006.
- 5) Akuta, N. et al. : *J. Med. Virol.*, **79** : 1686-1695, 2007.
- 6) Akuta, N. et al. : *Intervirology*, **50** : 361-368, 2007.
- 7) Donlin, M. J. et al. : *J. Virol.*, **81** : 8211-8224, 2007.
- 8) El-Shamy, A. et al. : *Hepatology*, **48** : 38-47, 2008.
- 9) 坂本 稔, 榎本信幸 : 日本内科学会雑誌, **97**(1) : 57-63, 2008.
- 10) 前川伸哉・他 : Hepatitis virus genome wide analysis, 肝疾患 Review 2008-2009(小俣政男監), 日本メディカルセンター, 2008, pp.92-97.
- 11) Berg, T. et al. : *Gastroenterology*, **130** : 1086-1097, 2006.
- 12) Sanchez-Tapias, J. M. et al. : *Gastroenterology*, **131** : 451-460, 2006.

* * *

C型慢性肝炎

榎本信幸¹⁾ 坂本 穰²⁾

1) 山梨大学医学部内科学講座第1教室 教授

2) 山梨大学大学院医学工学総合研究部肝疾患地域先端医療システム学講座 講師

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果は、遺伝子型、ISDR (interferon sensitivity determining region)、コアアミノ酸変異の、ウイルス遺伝子変異により予測可能となっている。すなわち、遺伝子型 (genotype) 1bかつ高ウイルス量症例では、まずISDRを測定し、4個以上変異があればインターフェロン単独療法 (6ヵ月) で十分であるし、2~3個変異があればペグインターフェロン+リバビリン48週間併用療法が選択される。しかし、ISDR変異数0~1個の症例では、コア70番アミノ酸がR (アルギニン) の場合はペグインターフェロン+リバビリン併用48週間とし、コア70番アミノ酸がQ (グルタミン) などR以外で、HCV-RNAが12週以降36週以内に陰性化した場合は、ペグインターフェロン+リバビリン72週間併用療法を考慮する。しかし、これ以外の場合は、肝機能を維持し、肝発癌抑止を図るためのインターフェロン少量長期療法ないしは肝庇護療法を継続しつつ、現在、臨床治験が進行中のテラプレビル (telaprevir) をはじめとするプロテアーゼ阻害薬を含めた今後の治療を期待することとなる (表1)。

しかし、ウイルス側要因が同一であっても、性、年齢、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などの宿主因子や、薬剤の中止・減量、治療期間など

表1 HCV遺伝子解析に基づく治療法の選択

ISDR 変異数 コア70 番アミノ酸	0・1	2~3	≥4
R	<ul style="list-style-type: none"> ● ペグインターフェロン+リバビリン (12ヵ月) (LVR*例では72週投与) 	ペグインターフェロン+リバビリン (12ヵ月)	インターフェロン単独投与 (6~12ヵ月)
NonR (Q)	<ul style="list-style-type: none"> ● ペグインターフェロン+リバビリン LVR*例では72週投与 ● 発癌予防のインターフェロン少量長期ないしは肝庇護療法 ● 将来のプロテアーゼ阻害薬併用 		

* : late viral responder

の因子により治療効果が異なる。すなわち、ウイルス側要因から難治と考えられても、ウイルス排除 (sustained viral response : SVR) がなされた症例では、若年・男性・肝線維化が軽度である例が多く含まれ、ウイルス側因子によりSVRが期待されながら、ウイルス排除がなされなかった症例では、高齢・線維化進展例などが多い。今後は、これら因子を組み合わせて個々に判断することで、より完全な個別化医療が可能になるものと思われる。本稿では、とくにC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) の遺伝子解析に応じた治療方針について解説する。

I インターフェロンの治療効果を規定する因子

C型慢性肝炎に対する治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の登場によって格

段に進歩した。しかし、難治とされる遺伝子型1bかつ高ウイルス量症例では、併用療法を48週行っ

ても、約半数でのみSVRが可能であるに過ぎない。このインターフェロン反応性の違いについては、遺伝子型、ウイルス量、遺伝子変異などのウイルス側因子、性、年齢、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などの宿主因子、また、薬剤の中止・減量、治療期間などの因子が関与していることが報告されている。

このうち、遺伝子型とウイルス量をはじめとしたウイルス側の因子が最も重要であることは明らかで、遺伝子型2aや2b型は治療感受性がよいが、わが国で70%を占める1b型は治療抵抗性であり、とくに、real time PCR法で5 log IU/mL以上の高ウイルス量例は最も難治である。このため、厚生

労働省の研究班から示されているガイドライン¹⁾でも、現在最も強力なペグインターフェロン+リバビリン併用療法は、初回治療の場合は高ウイルス量症例のみに限定され、1b型では48週間、2a/2b型では24週間の治療期間が標準とされている。このことは、低ウイルス症例では、リバビリンの併用を行わなくとも、インターフェロン単独療法で十分に治癒可能であることを示している。一方、1b型かつ高ウイルス量症例では、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を48週間行っても、SVR率は40%程度に留まることから、治療開始前に効果を予測することは、治療方針の決定や無用な治療を避けるために重要と考えられる。

II インターフェロンの治療効果に関連した遺伝子変異

HCVはプラス鎖1本鎖のRNAウイルスであり、ゲノムの両端に非翻訳領域が存在し、中央部には約3,010個のアミノ酸からなる1本のポリタンパク前駆体をコードするopen reading frameが存在する。この領域にはHCVの構造タンパク(コア、エンベロープタンパク)と、ウイルス増殖に必要な種々の酵素をコードする非構造領域(nonstructural region: NS)が存在する。これまで、インター

フェロンの治療効果規定因子として明らかになっているウイルス側の因子は、前述の遺伝子型、ウイルス量であるが、1b型ではこのほかに、インターフェロン感受性領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)^{2,3)}、コアアミノ酸変異^{4~7)}、IFN/RBV抵抗性領域(IFN/RBV resistance-determining region: IRRDR)⁸⁾などが報告されている(図1)。

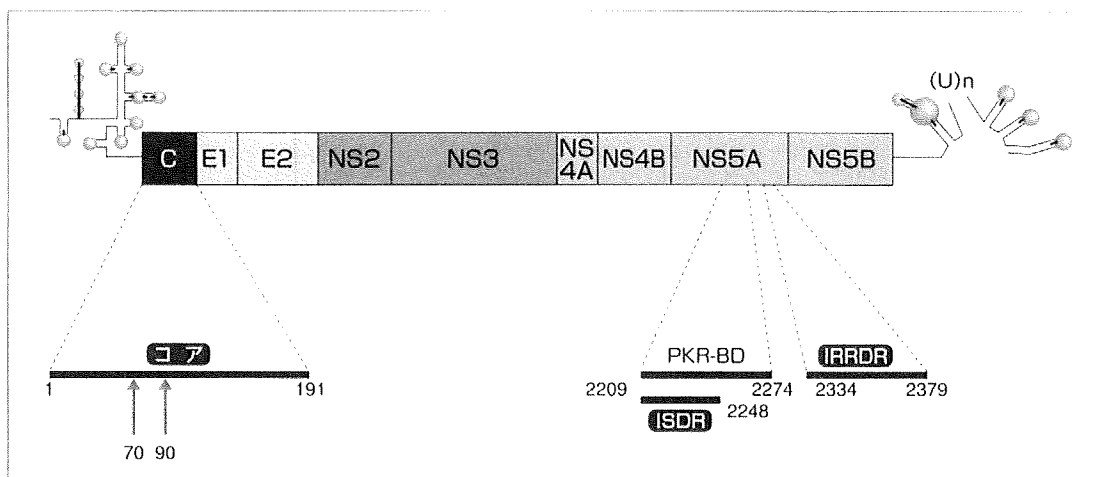


図1 インターフェロンの治療感受性に関与するHCV遺伝子構造

III ISDR

ISDRは、HCVのNS5A領域C末端よりの25アミノ酸(2209～2248番アミノ酸)領域であり、インターフェロン単独療法の時代に1b型の著効症例と無効症例の全塩基配列の比較から見いだされたものである。すなわち、インターフェロン単独6ヵ月間の治療で、この領域に、標準配列であるHCV-Jとの比較で4個以上のアミノ酸変異がある(mutant type)とSVRになる可能性が高く、1～3個の変異(intermediate type)や変異なし(wild type)では、治療効果に乏しい。しかし、インターフェロン単独療法では、治療効果はウイルス量と相関し、HCV-RNAが多いほど治療効果が劣るため、ISDR変異は単にウイルス量を反映しているに過ぎないとの指摘もある。実際、ISDRはPKR Binding domain (PKR-BD)のN末端側に位置し、ウイルス増殖と密接に関連し、ISDRに変異が多くなるほどウイルス量は少なくなることが知られている。しかし、治療効果を規定する因子について多変量解析を行うと、ISDR変異数はウイルス量とは関係なく、SVRに寄与する独立した因子として認められる。一方、現在1b型かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する標準治療であるペグインターフェロン+リバビリン併用療法においても、ISDR変異数はSVRを規定する独立した因子であ

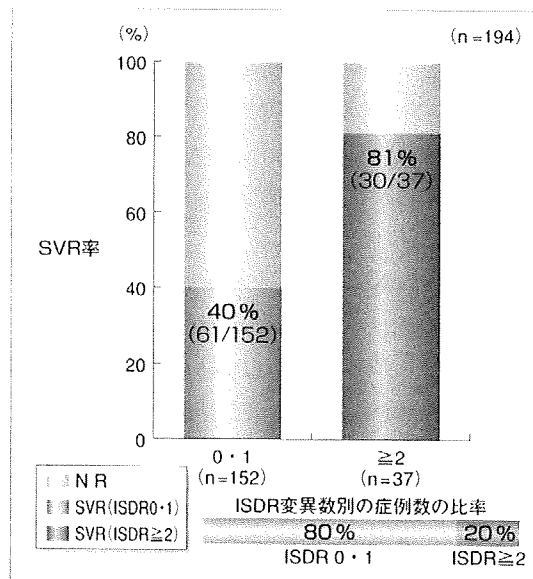


図2 ISDR変異数別のSVR率

ることも、山梨大学第一内科と関連施設で組織するY-PERS (Yamanashi PEG-interferon+ Ribavirin Study)で集積された症例の検討で明らかになってきた。しかも、インターフェロン単独療法でSVRを得るためには、4個以上のアミノ酸変異が必要であったが、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法においては、2個以上の変異があれば、80%以上の高い確率でSVRを期待できることが示されている(図2)⁹⁾。

IV コアアミノ酸変異

1b型HCVのコア領域の70番と91番のアミノ酸変異が、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果を規定することはAkutaらによって報告されている。すなわち、コアアミノ酸70番のアミノ酸は、野生型ではアルギニン(R)で、91番はロイシン(L)であるが、治療抵抗例(non-virological response: NVR)例では、コア70番アミノ酸はグルタミン(Q)ないしはヒスチジン(H)に、

コア91番アミノ酸はメチオニン(M)に置換されていることが多い。とくに、この両者が変異しているnon-double wild typeはNVRにかかわる因子であり、両者が野生型(double wild type)であることがSVRに寄与する因子であると報告されている。したがって、コアアミノ酸70番あるいは91番のアミノ酸変異は、それぞれ独立して、あるいは相関して治療効果と関連することが示されている。

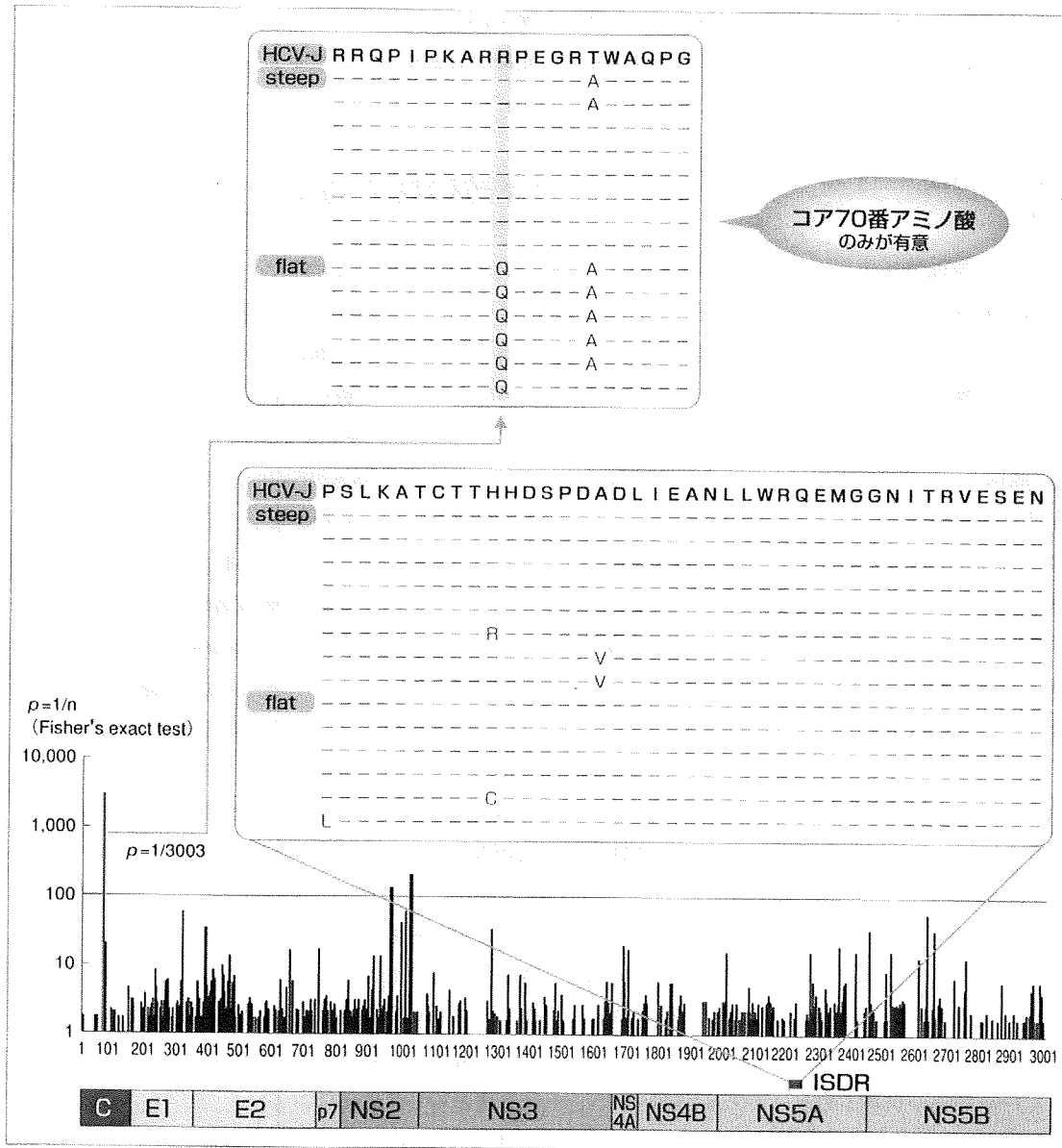


図3 HCV全3,010アミノ酸別の平坦反応群 (steep) と急峻反応群 (flat) での違い (p値の逆数)

一方、筆者らは、ISDR変異数が0ないし1個の症例のうち、4週間のペグインターフェロン+リビリン併用投与で、HCVウイルス量が1 log未満の低下しか得られなかった平坦反応 (flat response) 群と2 log以上減少する急峻反応 (steep response) 群の全塩基配列の比較から、コア70番のアミノ酸が治療効果に関連することを見いだした。すなわち、両者のHCVタンパクすべてのアミノ酸残基を

比較した結果、統計学的に有意差をもって相違が見られたのはコア70番目のアミノ酸のみであり、

表2 治療効果に関する因子 (n=194)

		odds比	95%CI	p
年齢	<60/≥60	0.255	0.057~0.886	0.0329
F因子	0~1/2~4	0.139	0.034~0.563	0.0061
ISDR変異数	0~1/2~	164.571	8.458~>999.9	0.0008
コア70番アミノ酸	Q/R	13.840	2.464~77.739	0.0028

(多変量ロジスティック回帰分析)