

Medical Practice

2011 vol. 28 no.8

C型肝炎

C型肝炎の抗ウイルス療法の実際

野村秀幸

東京 文光堂 本郷

C型肝炎

C型肝炎の抗ウイルス療法の実際

野村秀幸

新小倉病院肝臓病センター/のむら・ひでゆき

はじめに●

1992年よりC型慢性肝炎に対してのインターフェロン(interferon, IFN)治療が開始された。当時は、IFN単独24週間治療であった。日本ではC型肝炎ウイルス hepatitis C virus (HCV)の型は1型と2型が多く、ウイルス量も測定可能である。このウイルスの型によりIFN治療効果が異なる。1型は2型に比べIFN治療に抵抗性である。このため1型・高ウイルス例は難治例と呼ばれている。IFN単独24週間治療では、難治症例の著効 sustained virological response (SVR)率は約10%前後である。2004年12月よりペグインターフェロンとリバビリン併用療法 peg-interferon plus ribavirin (PEG-IFN/RBV)が開始され、1型・高ウイルス例においてもSVR率は40%から50%と改善し、2型・高ウイルス例では80%以上のSVR率が得られ、このため高ウイルス例の治療に対しては、PEG-IFN/RBV療法が第一選択となっている。1型では、今後、より治療効果の高いプロテアーゼ阻害薬の併用による治療が期待されるが、副作用の問題などでPEG-IFN/RBV療法の必要性も残る。2型においては、現行のPEG-IFN/RBV療法の24週間治療が最良の治療と考えられている。1型・高ウイルス例におけるPEG-IFN/RBV療法の現状、問題点、治療の予測因子、および今後の治療(PEG-IFN/RBV+プロテアーゼ阻害薬の三者併用療法)について述べる。

PEG-IFN/RBV療法の現状●

2004年12月から開始されたPEG-IFN/RBV療法により、1型・高ウイルス例でもSVR率は40~50%となった。現在は、C型肝炎治療の第一選択と考えられている。ここでは、当院の成績と当院も参加している九州大学が中心となっ

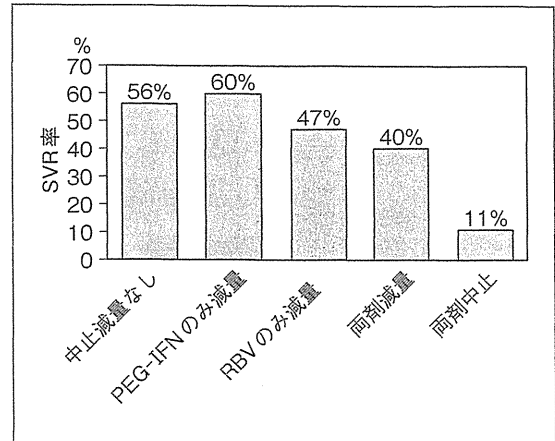


図1 1型・高ウイルス例に対するPEG-IFN/RBV服薬状況別のSVR率(n=1,152)

て集積したKULDSのデータを用いて述べる。特にKULDSデータについては、Furusyoらにより報告された文献を参照する¹⁾。KULDSデータは2009年8月までに2,871例の登録があり、1型・高ウイルス例については1,152例が解析可能であった。PEG-IFN/RBV療法では、48週間治療が基本であるが、図1に示すように治療中のPEG-IFNやRBVの減量ではSVR率の低下は低いが、40週までに治療を中止した場合はSVR率が11%まで低下する。治療中止は、約20%にみられる。特にPEG-IFN/RBV療法の副作用による中止例は約9%である。この中止例の内約半数は、全身倦怠感やうつ症状によるものであった。また若年者でのSVR率は高いが、図2に示すように加齢とともに低下し、70歳以上の高齢者ではSVR率はより低くなる。高齢者では、PEG-IFNやRBVの減量者、中止例が多いが、48週間完遂例においても若年者に比べ低い。12週目までのHCV-RNAの陰性化率は約40%で終了時には約80%が陰性化するが、その後判定時

- C型慢性肝炎へのPEG-IFN/RBV療法のSVR率は約40～50%である。
- 治療中止例では、SVR率は低い。
- SVR率は加齢とともに低下し、高齢者のSVR率は低い。

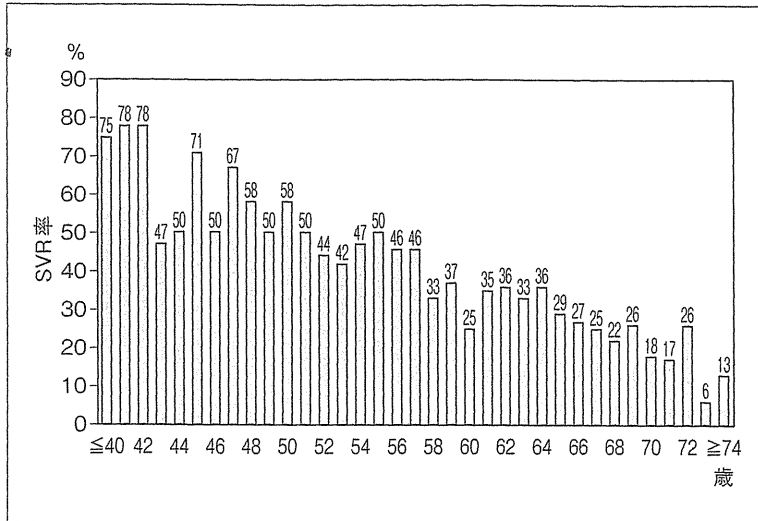


図2 年齢別の1型・高ウイルス例に対するPEG-IFN/RBV療法のSVR率 (文献1)より引用)

表1 1型・高ウイルス例へのPEG-IFN/RBV療法の問題点

- ① 高齢者問題
- ② 20～30%の高い再燃率
- ③ 高い中止率(うつ状態など)
- ④ 高額医療費
- ⑤ 治療効果(著効率)が40～50%
- ⑥ 治療期間が、48～72週と長い
- ⑦ 肝硬変患者への治療

(治療終了24週目)には約35%が再燃しSVR率は約40%から50%となる。治療効果は治療中のHCV-RNAの陰性化時期により異なる。4週目、8週目までにHCV-RNAが陰性化すればSVR率は97%以上となる。12週目までであれば75%となるが、13週目から36週目までにHCV-RNAが陰性化しても、48週間治療では再燃例が多くSVR率は26%と低下する。このため、現在では13週目から36週目までにHCV-RNAが陰性化したlate virological response (LVR)例に対しては、72週間治療が推奨され公費助成制度も適用

されている。PEG-IFN/RBV療法の減量については、PEG-IFNは標準投与量の80%以上、RBVは60%以上の投与量があれば、標準投与例とのSVR率は差がないが、それ以下であればSVR率が低下する。特にPEG-IFNが80%以下となるとSVR率がより低下する。

2型・高ウイルス例に対しては、PEG-IFN/RBV療法の24週間投与でSVR率は83%であり、年齢差、性別の差もみられず、2型に対してはこのPEG-IFN/RBV療法が最適の治療方法と考えられている。

1型・高ウイルス例へのPEG-IFN/RBV療法の問題点(表1)●

- ① 高齢者のSVR率が低い、② 48週間投与では再燃率が約30%にみられる、③ 約10%に副作用中止がみられ、約半数は全身倦怠感やうつ症状である、④ 高額医療費、⑤ 治療効果が約40～50%にとどまる、⑥ 治療期間が48週間から72週間と長く、⑦ 肝硬変症例への適応がない。

- うつ傾向患者へは、IFNβ/RBV療法が推奨されている。
- C型肝炎へのIFN治療には公費助成が得られる。
- 2型・高ウイルス例へは、24週間のPEG-IFN/RBV療法が最適の治療である。

②の高い再燃率については、72週間の延長投与により、LVR例の約50%はSVRとなり、改善した。④の高額医療費については、現在医療費の公費助成制度が適用され、ほぼ改善されている。

うつ傾向の患者へのIFN治療●

PEG-IFN/RBV療法によりC型慢性肝炎の治療効果は改善されたが、PEG-IFNα製剤によるうつ状態の出現がみられ、うつ傾向の患者への治療は控えられている。うつ傾向の患者に対してのIFNβ/RBV療法では、うつ傾向の悪化はみられず、SVR率は1型では約40%、2型では80%以上である²⁾。当院のIFN治療12週目のうつ傾向のアンケート調査(BDI-II)では、軽症の抑うつ傾向の出現率はPEG-IFN/RBV療法では約39%、IFNβ/RBV療法では9%で、有意にIFNβ/RBVが低かった。中等度以上は、PEG-IFN/RBVでは21%であったが、IFNβ/RBVではみられなかった。現在ではうつ傾向のみられる高ウイルス例に対しては、2011年度のガイドラインでもIFNβ/RBV療法が推奨されている。

1型・高ウイルス例へのPEG-IFN/RBV療法の

予測因子●

PEG-IFN/RBV療法の予測因子としては、宿主側因子として、年齢、性、ウイルス側因子として、genotype、治療前のウイルス量、が考えられていたが、2009年に宿主側因子として遺伝子多型(IL28BのSNPs)が発見され³⁾、ウイルス側因子としても、core 70/91のアミノ酸の置換やinterferon sensitivity determining region (ISDR)の変異などが有用な因子として考えられている。IL28BのSNPs(rs8099917)の分布は、当院の317例ではPEG-IFN/RBV治療効果の高いmajor allele(TT)は76%で、治療効果が低いminor allele(TG/GG)は24%であった。

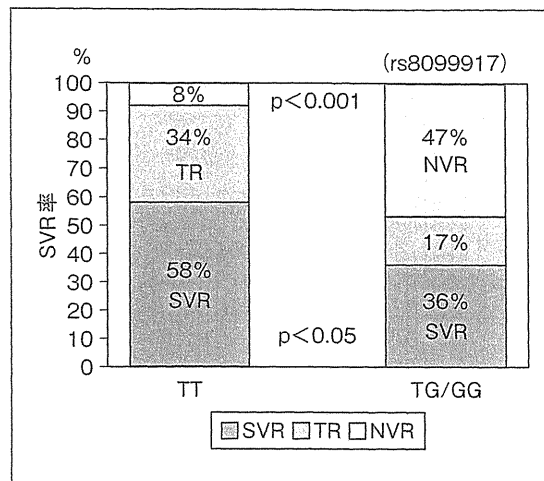


図3 1型・高ウイルス例に対するPEG-IFN/RBV療法のIL28BのSNPs別のSVR, TR, NVRの割合

GG)は24%であった。IL28B別のPEG-IFN/RBV治療効果は、図3に示すようにIL28BのTT群では、SVRは58%、再燃transient response(TR)は34%、無効non virological response(NVR)は8%で、TG/GG群ではSVRは36%、TRは17%、NVRは47%であった。SVR率はTT群が高く、一度もHCV-RNAが陰性化しなかったNVR率はTG/GG群が有意に高かった。

PEG-IFN/RBV/telaprevirによる三剤併用療法●

1型・高ウイルス例への48週間のPEG-IFN/RBV療法では、SVR率は約40~50%であり、中には72週間と長期投与となる。治療期間の短縮と治療効果の向上を目指して、PEG-IFN/RBV療法にプロテアーゼ阻害薬を併用する治療が検討され、2011年中に保険適用される予定である。治療期間は24週間で、プロテアーゼ阻害薬としてテラプレビルtelaprevir(TVR)を用い、治療開始から12週間はTVRをPEG-IFN/RBVに加

- 宿主側予測因子として、遺伝子多型 (IL28B) が測定可能となった。
- 今後 PEG-IFN/RBV/TVR の三者併用療法が導入され、治療期間の短縮、SVR 率の向上が期待される。
- PEG-IFN/RBV/TVR 療法不応例へは、IFN 単独・少量・長期治療も推奨されている。

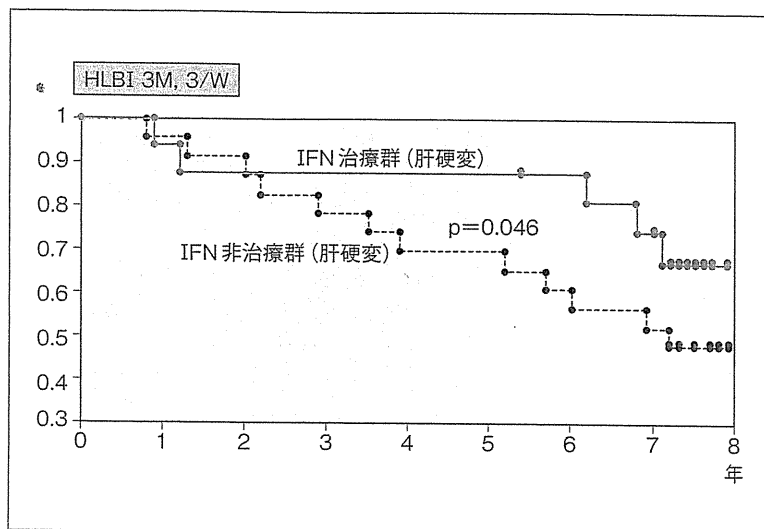


図4 1型・高ウイルス肝硬変症例に対するIFN単独少量・長期治療の非発癌率の推移 (文献5)より改変引用)

えた三剤併用療法を行い、次の12週間はPEG-IFN/RBV二剤併用療法を行う。臨床試験結果では、IFN未治療者のSVR率は70%以上で、TR例のSVR率は約90%で、PEG-IFN/RBV療法に比べかなりのSVR率の改善がみられる。特にIL28BがTT群であればSVR率が非常に高く、TG/GG群であれば、core 70のアミノ酸置換がないwildの場合はSVR率が高いが、mutant(置換あり)となるとSVR率が低下する⁴⁾。つまり、PEG-IFN/RBV/TVRの三剤併用療法においても、IL28Bやcore 70のアミノ酸の置換は予測因子の一つであり、IL28B(TG/GG)かつcore aa70(mutant)かつISDR(0-1)の場合、PEG-IFN/RBV/TVRの三剤併用療法においても治療効果はきわめて低い。

IFN 単独少量・長期療法●

PEG-IFN/RBV療法やPEG-IFN/RBV/TVR療法が不応例(血小板数低値、ヘモグロビン低値、肝硬変症例など)に対しては、他の治療

方法でHCV-RNAの陰性化が望めない場合、肝発癌予防のためにIFN単独・少量・長期投与が推奨されている。2011年度のガイドラインでは、IFN α (human lymphoblastoid interferon: HLBI)の300万単位を週3回筋注する。なるべく自己注射を勧める。PEG-IFN α 2aを用いる場合は、1から2週間に1回90 μ gを皮下注する。IFN単独・少量・長期投与では、肝障害(AST, ALT値高値)が改善し、AFP値も低下する症例がみられ、肝硬変症例では3年間の治療により有意に肝発癌を抑制できる⁵⁾(図4)。適応は、肝機能異常(AST, ALT値高値)、AFP値高値、肝硬変症例などである。治療期間はできれば3年間以上継続することが必要である。

おわりに●

近年C型肝炎に対する抗ウイルス療法は進化し、PEG-IFN/RBV/TVRの三剤併用療法による24週間治療で75%以上のSVR率が可能となった。抑うつ傾向の患者へもIFN β /RBV療法が確

- PEG-IFN/RBV/TVR 療法では、IL28B が TT 群(rs8099917)であれば、SVR 率は 80% 以上得られる。
- しかし、同療法でも IL28B が TG/GG 群かつ core aa70 (mutant) かつ ISDR (0-1) の場合は、治療効果が低い。


立されている。血小板減少例、ヘモグロビン低値例、肝硬変症例などには、IFN 単独・少量・長期投与により肝発癌の抑制を考えた治療も加わり、多くの C 型肝炎患者に対して病態に応じた IFN 治療が確立されているので、ガイドラインを参照にして最も効率のよい安全な治療を行うことが必要である。治療の選択・実施においては肝臓専門医と密接な連携をとり実行すべきである。

文献

- 1) Kainuma, M. et al. : Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 16 : 4400-4409, 2010
- 2) Arase, Y. et al. : Efficacy and safety of combi-

nation therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load. Intern Med 49 : 957-963, 2010

- 3) 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
- 4) Akuta, N. et al. : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hepatology 52 : 421-429, 2010
- 5) Nomura, H. et al. : Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein : A pilot study. Hepatol Res 37 : 490-497, 2007




透析施設における
肝炎ウイルス感染防止のてびき [DVD 付き]

編集●財団法人ウイルス肝炎研究財団

◆透析施設での肝炎ウイルス感染を防止するための理論と実際を、豊富な写真と簡潔でわかりやすい Q&A で解説。付録の DVD では、感染の実態と感染防止の基本指針、汚染経路遮断法を映像で解説。

◎B5判・68頁・4色刷／定価**2,940円**(本体2,800円+税5%) ISBN978-4-8306-2008-9



<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

日本臨牀 69巻 増刊号4 (2011年5月20日発行) 別刷

新時代のウイルス性肝炎学

—基礎・臨床研究の進歩—

II. C型肝炎

C型急性肝炎の動向と診断・治療

野村秀幸

II. C型肝炎

C型急性肝炎の動向と診断・治療

Epidemiology, diagnosis and treatment for acute hepatitis C in Japan

野村秀幸

C
型
肝
炎

Key words : C型急性肝炎, インターフェロン治療, 治療開始時期, 治療期間

はじめに

急激な肝細胞障害を起こし、全身倦怠感や黄疸などの症状が出現する急性肝炎において、原因が明らかなものはウイルス性急性肝炎が最も多い。我が国では、A型、B型、C型、E型のウイルス性急性肝炎がみられる。

本稿では、C型急性肝炎についてその動向、感染経路、診断、治療などについて述べる。

1. C型急性肝炎の動向と感染経路

a. 動 向

我が国におけるウイルス性急性肝炎の年次的

な発生状況に関する検討は少ない。ここでは、国立病院機構共同研究の平成21年度の研究報告書をもとに述べる。1980年から2009年にかけての年次別推移では、C型急性肝炎は散発性急性肝炎の8.5%を占める。特に2000年以降の10年間でも9.5%を占めている。非A非B非C型急性肝炎を除いた、A型、B型、C型ウイルス性急性肝炎のうちC型急性肝炎は14.5%を占めていた。C型急性肝炎は症状に乏しく、劇症化しないため見落とされがちであるが、だいたい急性肝炎の約1割を占め、年次的にも流行などはなく一定している¹⁾(図1)。

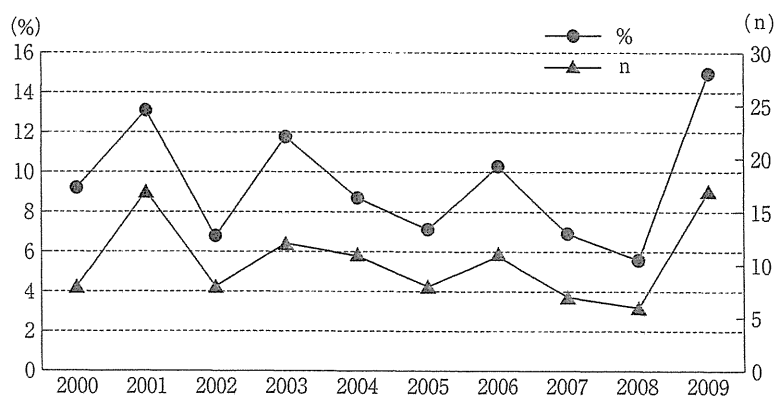


図1 C型急性肝炎の年次推移(2000-2009)
(文献¹⁾より引用)

Hideyuki Nomura: The Center for Liver Disease, Shin-Kokura Hospital 国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 肝臓病センター

0047-1852/11/¥60/頁/JCOPY

b. 感染経路

1991年までは輸血によるC型急性肝炎が多くみられたが、HCVが同定され、1992年以降第2世代HCV抗体を献血血液スクリーニングに導入して以来、輸血後C型急性肝炎は著明に減少した。その後核酸増幅検査(NAT)の導入により、2000年以降輸血後C型急性肝炎はほとんどみられなくなった。国立病院機構共同研究においても、輸血後C型急性肝炎は2000年以降3例のみの報告であり、特に2004年以降は疑いが1例みられたが、確定症例はみられない。感染経路は原因不明な場合が多いが、原因としては、針刺し事故、麻薬常用者、tattoo施行者、ピアス使用者、医療原性、性行為、である。欧米では静脈内薬物使用(覚醒剤など)がC型急性肝炎の原因の約25-54%を占めている。性的接触による感染は、4-25%である。ほかには、外科的手術などの医療原性などである。一方日本では、針刺し事故による報告が多くみられる。最近では日本でも覚醒剤使用者、tattoo施行者やピアス使用者のC型急性肝炎患者が増加し、若年化している²⁻⁷⁾。

2. 診断と臨床症状、慢性化

a. C型急性肝炎の診断

C型急性肝炎の診断には、A型肝炎やB型肝炎のように急性肝炎を診断するIgM型抗体がないので、HCV抗体やHCV RNA(real time PCR法)により診断する。HCV抗体はC型肝炎のスクリーニングに広く使用されているが、C型肝炎ウイルスの初感染後数カ月間は陰性である。このためC型肝炎発症初期にはHCV抗体が陰性かまたは抗体価が低いことが多い。経時的観察中に抗体が陽性化したり、抗体価が上昇してくることがしばしばみられる。HCV抗体の1回のみでの測定でC型肝炎を診断するのは不可能である。そのためHCV抗体価の経時的観察は重要である。一方、抗体価が最初から高値の場合は、C型肝炎の診断には感染前にHCV抗体が陰性であることが必要である。HCV抗体陰性で、C型肝炎の疑いがある場合は、HCV RNA定量(real time PCR法な

ど)検査を行う。

C型肝炎の診断は以下に示す。まず、IgM-HA抗体陰性、HBs抗原陰性で、ALTの上昇がみられる急性肝機能障害を認め、C型肝炎ウイルスマーカーとしては、以下の3条件のいずれかを満たすことが必要である。①HCV抗体陰性で、HCV RNA陽性、②HCV抗体陰性かまたは抗体価が低く、経過観察中に抗体価の上昇を認める、③発症数カ月以内にHCV抗体陰性で、発症時陽性である³⁾。IgM-HA抗体陰性、HBs抗原陰性、HCV抗体陰性の急性肝炎の場合、まずはC型肝炎ではないかと疑ってみることが重要であり、数カ月前に覚醒剤の使用やピアス、tattoo、針刺し事故などの問診を十分に行うことも大切である。

b. 臨床症状

発症時の臨床症状は発熱などの感冒様症状に引き続き、全身倦怠感、食欲不振、悪心などの症状をきたし、他のウイルス性急性肝炎と同様であるため、臨床症状のみでの鑑別は困難である。一般にA型肝炎やB型肝炎に比べC型肝炎の臨床症状は軽く、ごく軽度か無症状の場合もある。日本人では黄疸が出現しない場合もある³⁾。HCV感染から発症までの潜伏期間は、5-12週間と考えられているが³⁾、感染から発症までを検討した報告では約4週から9週で平均6.8週であった。著者らの針刺し事故患者からの検討では、感染から発症までの期間は約7.3週間(5-12週)であった³⁾。C型肝炎の激症化は最近の報告ではほとんどみられない。一般的にC型肝炎は症状が軽く、重症化例は少ないが、慢性化しやすい。

c. C型肝炎の慢性化

C型肝炎は発症後約3カ月以内に自然治癒する症例もみられる²⁾。また、発症後1-2カ月間、総ビリルビン(T.Bil)、AST、ALTの高値が続き、その後低下することが多い。HCV量は発症時高値のこともあるが、2カ月以内に低下し、その後自然排除して陰性化し自然治癒する場合もある。多くは一度ウイルス量は低下するものの陰性化することもなく、HCV RNAが持続陽性化して、慢性肝炎へとなる。3カ月以上

HCV RNAが持続陽性を続けると、慢性化する確率が非常に高くなる。欧米では黄疸出現症例ほど自然治癒する。黄疸の出現した症例では約50%が慢性化し、黄疸がみられなかった症例では約90%が慢性化した⁴⁾。日本人の場合、必ずしもこのとおりではなく、自然治癒率は低いのではないかと思われる³⁾。日本におけるC型急性肝炎は臨床症状に乏しい症例が多く、黄疸が出現しない症例も多くみられるので、慢性化率は70-80%と考えられ、欧米に比べ高率に慢性化するものと思われる。この違いについては不明である。また、発症後のALTに二峰性以上の変動がみられる場合は、より慢性化すると考えられている。

3. 治療と予後

a. 一般的治療

C型急性肝炎は一過性に経過し、自然経過で緩解し、一般的に予後良好な疾患である。急性期の治療は入院治療が原則である。安静と栄養療法が最も大切で保存的治療が中心となり、2-3カ月で治癒する。安静臥床により肝血流の増加を促し、肝障害の治癒を促す。プロトロンビン時間の改善、トランスアミナーゼ値やビリルビン値の低下、自覚症状の改善が確認できれば、安静度を軽減する。劇症化、重症化はまれであるので、食欲が改善すれば点滴や食事の制限の必要はない。

b. インターフェロン治療

1) インターフェロン治療開始時期

C型急性肝炎は、ALT値の変動が一峰性で、発症後2-3カ月以内にHCV RNAが陰性化する症例がみられるため、発症後2-3カ月の経過観察が必要であるが、その後にHCV RNAが陰性化することは少なく、C型急性肝炎から慢性化が予測された場合は、積極的にインターフェロン治療を行うべきである^{3,5-7)}。著者らの経験ではC型急性肝炎患者34例についてインターフェロンβの8週間連日治療を行い、治療開始時期について検討した。4-12週目以内に治療を開始した16例は全例HCV RNAが持続陰性化し、SVR率は100%であった。13-24週目に治

表1 インターフェロン別、治療期間別のHCV RNA持続陰性化率(文献^{3,5,6,7,9)}より引用)

使用IFN	治療期間	SVR率
IFN $\alpha^{5)}$	24W	98%
IFN $\alpha^{3)}$	4W	87%
Peg-IFN $\alpha^{7)}$	24W	94%
Peg-IFN $\alpha^{9)}$	24W	80%
IFN $\alpha^{6)}$	24W	75%

療を開始した7例中4例がSVRとなり、SVR率は57%であった。25週以降に治療を開始した11症例においてはSVR率は55%であった。12週までに治療を開始すればgenotypeやウイルス量に関係なく全例SVRとなった。C型急性肝炎への治療開始時期は8週間の経過観察を行い、8週目にHCV RNAが陽性であれば12週目までに治療を開始するのが最良の方法である。

2) インターフェロン治療方法

C型急性肝炎へのインターフェロン治療効果は良好である(表1)。24週間治療を行えば約90%前後のSVR率が得られる。インターフェロン単独治療で十分である。従来型のインターフェロン α 製剤やインターフェロン β 製剤を用いるときは、4週間の連続治療が望ましい^{3,5)}。短期治療を行うのであれば、インターフェロン α 製剤やインターフェロン β 製剤を用いて、8週間の連日投与が望ましい。副作用のことを考えるとトリパピリンの併用は、エビデンスも認められていないので避けるべきである。また、ペグインターフェロンを使用する場合は、できれば使用期間は24週の使用が望ましい^{7,9,10)}。

c. 予後

C型急性肝炎は劇症化、重症化する例が少ないので、一般的に予後は良好であるが、慢性化する場合が多い。このためにも慢性化が疑われた場合は、積極的にインターフェロン治療を行うべきである。

おわりに

C型急性肝炎は、毎年ウイルス性急性肝炎の

約 15% を占めている。今後はピアスや tattoo の施行者、覚醒剤使用者などの若年化や増加に伴い、若年者の C 型急性肝炎患者が増加することも考えられる。初期には臨床症状が軽いので、

診断にはまずは C 型急性肝炎ではと疑ってみることが重要である。治療は HCV RNA が 3 カ月間陽性の場合はインターフェロン治療を勧めるべきである。

■ 文 献

- 1) Yano K, et al: Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 53: 70-75, 2010.
- 2) Höfer H, et al: Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 37: 60-64, 2003.
- 3) Nomura H, et al: Short-term interferon- α therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 39: 1213-1219, 2004.
- 4) Gerlach JT, et al: Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 125: 80-88, 2003.
- 5) Jaeckel E, et al: Treatment of acute hepatitis C with interferon α -2b. *N Engl J Med* 345: 1452-1457, 2001.
- 6) Delwaide J, et al: Treatment of acute hepatitis C with interferon α -2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 15-22, 2004.
- 7) Santantonio T, et al: Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon α -2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 42: 329-333, 2005.
- 8) Alter HJ: New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology* 15: 350-353, 1992.
- 9) Kamal SM, et al: Pegylated interferon α therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 39: 1721-1731, 2004.
- 10) Kamal SM, et al: Peginterferon α -2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 130: 632-638, 2004.

KAN・TAN・SUI
(Japan)

肝胆膵

2011

12

特集●

C型肝炎のすべて

2012

特大号

Vol.63 No.6 Dec. 2011 アークメディア

新しいプロテアーゼ阻害剤：MK7009

野村 秀幸*

索引用語：プロテアーゼ阻害剤，MK7009，C型慢性肝炎，ペグインターフェロン，リバビリン

1 はじめに

1. 日本におけるC型肝炎に対するインターフェロン療法の変遷

C型慢性肝炎に対して1992年からインターフェロン治療が開始された。難治例といわれる日本人に多いジェノタイプ1b型・高ウイルス量例に対しての24週間のインターフェロン単独療法の治療効果(著効率，SVR率：HCV RNAの持続陰性化)は，10%以下であった。2004年からペグインターフェロンとリバビリンによる48週間の併用療法が開始されSVR率は約48%と向上し，現在の標準治療となっている¹⁾。48週間治療では，HCV RNAが12週目以降に陰性化した症例では再燃率が高いため，レスポンスガイド治療を取り入れ72週間治療が推奨され，SVR率が約60%前後まで向上した。しかし，現在の標準療法であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法にはいくつかの問題点がある。1)高齢者への治療効果が低い，2)治療期間が48週間から72週間と長い，3)再燃率が

高い，4)SVR率が60%前後である，5)治療中止例のSVR率が低い，などである。治療期間の短縮，再燃率の低下，SVR率の向上を目指すため，現在のペグインターフェロン・リバビリン併用療法にプロテアーゼ阻害剤を追加した3者併用療法の登場が待たれる。

2. 国内におけるMK7009の開発

すでに米国においては，TelaprevirやBoceprevirといったプロテアーゼ阻害剤が発売されており，日本においても2011年末までにはTelaprevirとペグインターフェロン・リバビリンによる3剤併用療法が実施可能な予定である。それらのプロテアーゼ阻害剤に続き，次世代のDAAs (Direct Acting Antiviral Drugs) 製剤として，新たなプロテアーゼ阻害剤も開発が続けられている。MK7009は，次世代のプロテアーゼ阻害として開発されており，日本では第Ⅱ相試験を経て，2011年には第Ⅲ相試験が開始されている。

Hideyuki NOMURA : New protease inhibitor: MK7009

*新小倉病院 [〒803-8505 福岡県北九州市小倉北区金田1-3-1]

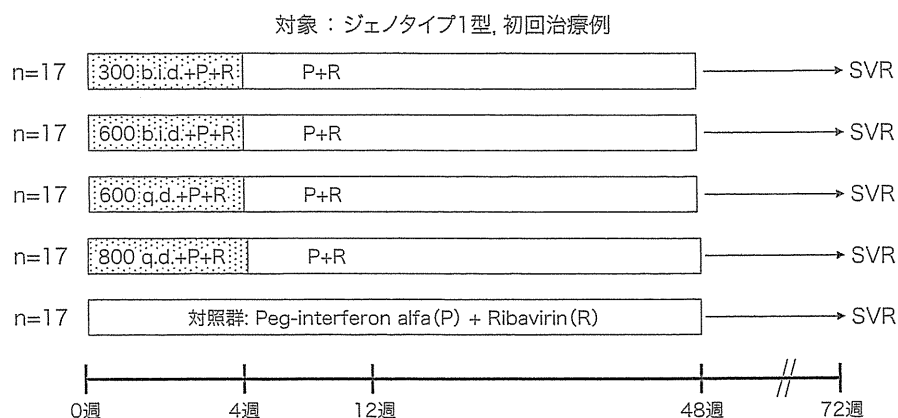


図1 MK-7009 第II相試験(007試験)スタディデザイン

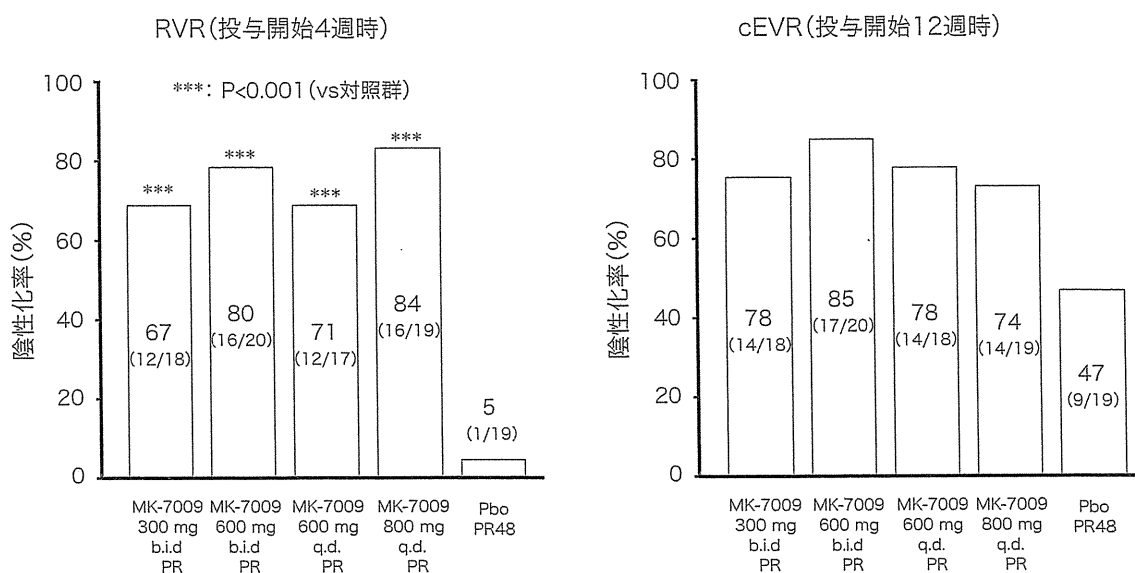


図2 MK-7009 第II相試験(007試験)陰性化率(RVR, cEVR)

2 MK7009のプロファイル

1. 分子構造

プロテアーゼ阻害剤はその分子構造から直鎖状(linear)と大環状(macrocyclic)に分けられるが、第一世代とされるTelaprevirやBoceprevirがlinearであるのに対して、TMC435と同様にMK7009はmacrocyclicに分類される。

2. 作用部位

C型肝炎ウイルス(HCV)は、約3,000アミノ酸からなるopen reading frame (ORF)からなり、Core (C), envelope (E1/2)などで構成される構造蛋白領域と非構造領域(NS2/3/4A/4B5A/5B)がある。非構造領域のひとつであるNS3領域は、非構造蛋白質のプロセッシングに関与するだけでなく、HCVのC末端側のATPase活性およびRNAヘリカーゼ活性によって遺伝子複製に関与

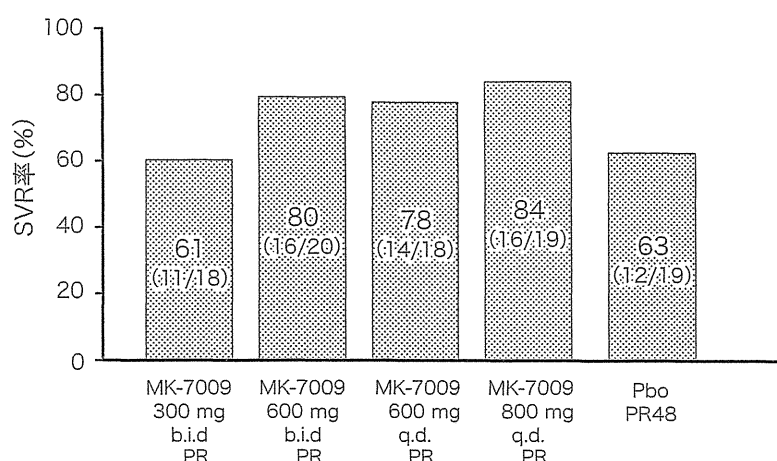


図3 MK-7009 第Ⅱ相試験(007試験) SVR率

したり、TLR (toll-like receptor)の活性化や ISG (interferon stimulated gene)の発現阻害に関与することも報告される領域でもある。このNS3によりコードされるHCV由来のセリンプロテアーゼは極めて重要な働きがあり、そのセリンプロテアーゼを標的として阻害しウイルス増殖を抑制する薬剤がセリンプロテアーゼ阻害剤である。

MK7009は、NS3/4Aセリンプロテアーゼ阻害剤のひとつであり、NS3/4Aセリンプロテアーゼを選択的に阻害することによりHCV増殖抑制作用を発揮する薬剤である。

3 MK7009の海外試験 (第Ⅱ相試験) 成績

1. 007試験 (Genotype1, 初回治療例)

欧米においてMK7009は、第Ⅱa相試験が実施されており、MK7009の用量検索的な試験として少数の検討結果がAASLD2010で報告されている(図1～図3)²⁾。007試験は、ジェノタイプ1型の初回治療例を対象として実施された試験であり、1群17例ずつで、MK7009を300b.i.d./600b.i.d./600q.d./800q.d.で4週間ペグインターフェロンとリバビリン

に併用し3者併用療法を行い、その後44週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法を行う臨床試験である。その結果、SVR率はMK7009 300 mg b.i.d.群で61% (11/18)、600 mg b.i.d.群で80% (16/20)、600 mg q.d.群で78% (14/18)、800 mg q.d.群で84% (16/19)であり、プラセボ群で63% (12/19)のSVR率に比べて、600 mg b.i.d.、600 mg q.d.群、800 mg q.d.群は高いSVR率が確認されている。

4 MK7009の特異的なメリット

1. 良好な認容性

MK7009の007試験では、有効性の向上が確認されるとともに第一世代のプロテアーゼ阻害剤で認められる特異的に増加する有害事象(皮膚障害、ヘモグロビン値減少)の報告はなく、良好な認容性が確認されている。

皮膚障害：

対照群であるプラセボ+ペグインターフェロン+リバビリン併用療法に比べて、皮膚障害の発現率に有意差はなかった。

ヘモグロビン値減少：

リバビリンに起因すると考えられるヘモグ

表1 ヒト臨床試験および *in vitro* で確認されたNS3プロテアーゼ阻害剤の耐性変異

	V36A/M	T54S/A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156T/V	D168A/V/T/H	V170A/T
Telaprevir (linear)			*						*
Boceprevir (linear)							*		
SCH900518 (linear)									
BILN-2061 ** (macrocylic)									
ITMN191/R7227 (macrocylic)						*	*		
MK-7009 (macrocylic)									
TMC435350 (macrocylic)									
BI-201335 (macrocylic?)									

* Mutations associated with resistance *in vitro* but not described in patients so far

** Mutations associated with resistance *in vitro*

ロビン値減少はあるものの、Telaprevirによる3剤併用療法でみられる急激なヘモグロビン値減少は認められなかった。

ビリルビン値上昇：

次世代のプロテアーゼ阻害剤に位置づけられるTMC435では、肝細胞における胆汁トランスポーターシステムへの競合阻害によるものと考えられているビリルビンの上昇が認められているが、MK7009では対照群に比べてもビリルビン値の上昇が認められる報告もなかった。

2. 少ない耐性変異の出現

新しい治療薬として、日常臨床への応用が可能となっているTelaprevirでは、治療効果や安全性に加えて耐性ウイルスの出現についても懸念されている。プロテアーゼ阻害剤には、直鎖状(linear)と大環状(macrocylic)が

あり、それぞれの耐性変異の特性については違いがあることが報告されている³⁾。

つまり、プロテアーゼ阻害剤を単独で投与した場合には、直鎖状プロテアーゼ阻害剤ではNS3領域に起こりうる変異の箇所も種類も多い。一方、大環状プロテアーゼ阻害剤では直鎖状のものに比べて箇所も種類も少ない(表1)。耐性ウイルスが出現した場合、その後にてくるさらに新しい薬剤あるいは違う作用機序を有する薬剤での治療により効果があげられるのがポイントとなるが、将来的なことを想定した場合においても耐性変異に与える影響が少ない薬剤が望まれると考えられる。

今回現在第Ⅲ相試験が進行中のMK7009について述べた。プロテアーゼ阻害剤を加えたペグインターフェロン・リバビリン3者併用

療法により、高いSVR率を到達することが可能となった。第一世代のプロテアーゼ阻害剤に比べ、副作用の少ない第二世代のプロテアーゼ阻害剤が開発され、副作用のより少ない、治療効果のより高い治療が今後望まれる。しかし、まだ未知の副作用、耐性ウイルスの出現など多くの課題が残されている。今後、現在臨床試験中の抗ウイルス剤の開発を見守って行く必要がある。

文 献

- 1) Manns MP, McHutchison 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
- 2) Michael P Manns et al : AASLD 2010 (abstract, #82)
- 3) Sarrazin C, Zeuzem S : Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 138 : 447-462, 2010

* * *

Prevalence of Hepatitis C Virus Genotype 1a in Japan and Correlation of Mutations in the NS5A Region and Single-Nucleotide Polymorphism of Interleukin-28B With the Response to Combination Therapy With Pegylated-Interferon-Alpha 2b and Ribavirin

Kazuhiko Hayashi,¹ Yoshiaki Katano,^{1*} Teiji Kuzuya,¹ Yoshihiko Tachi,¹ Takashi Honda,¹ Masatoshi Ishigami,¹ Akihiro Itoh,¹ Yoshiki Hirooka,¹ Tetsuya Ishikawa,¹ Isao Nakano,¹ Fumihiko Urano,² Kentaro Yoshioka,³ Hidenori Toyoda,⁴ Takashi Kumada,⁴ and Hidemi Goto¹

¹Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Showa-ku, Nagoya, Japan

²Department of Gastroenterology, Toyohashi Municipal Hospital, Toyohashi, Japan

³Division of Liver and Biliary Diseases, Department of Internal Medicine, Fujita Health University, Kutsukake-cho, Toyoake, Japan

⁴Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Japan

Hepatitis C virus (HCV) genotype 1a is rare in Japanese patients and the clinical characteristics of this genotype remain unclear. The interferon (IFN) sensitivity-determining region (ISDR) and single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of interleukin-28B (IL28B) among patients with HCV genotype 1b are associated with IFN response, but associations among patients with genotype 1a are largely unknown. This study investigated the clinical characteristics of genotype 1a and examined whether genomic heterogeneity of the ISDR and SNPs of IL28B among patients with HCV genotype 1a affects response to combination therapy with pegylated-IFN- α 2b and ribavirin. Subjects comprised 977 patients infected with HCV genotype 1, including 574 men and 412 women (mean age, 55.2 ± 10.6 years). HCV was genotyped by direct sequencing of the 5'-untranslated region and/or core regions and confirmed by direct sequencing of the NS5A region. HCV genotypes 1a ($n = 32$) and 1b ($n = 945$) were detected. Twenty-three (71.9%) of the 32 patients with genotype 1a were patients with hemophilia who had received imported clotting factors. Prevalence of genotype 1a after excluding patients with hemophilia was thus 0.9%. Of the 23 patients with genotype 1a who completed IFN therapy, 11 (47.8%) were defined as achieving sustained virological response. Factors related to sustained virological response by univariate analysis were IL28B and ISDR. In conclusion,

HCV genotype 1a is rare in Japan. The presence of IL28B genotype TT, and more than two mutations, in the ISDR are associated with a good response to IFN therapy in patients with HCV genotype 1a. **J. Med. Virol.** 84:438–444, 2012. © 2012 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: hepatitis C virus; genotype 1a; NS5A; IL 28B; interferon

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) is a member of the Flaviviridae family and causes chronic hepatitis that can develop into cirrhosis and hepatocellular carcinoma [Seeff, 2002]. HCV infection is a significant global health problem, affecting 170 million individuals worldwide. HCV can be divided into six genotypes and several subtypes according to genomic heterogeneity [Simmonds et al., 2005]. Each genotype shows a unique distribution and clinical characteristics such

All authors have nothing to disclose.

*Correspondence to: Yoshiaki Katano, MD, PhD, Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan. E-mail: ykatano@med.nagoya-u.ac.jp

Accepted 23 November 2011

DOI 10.1002/jmv.23207

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

as interferon (IFN) responsiveness [Ghany et al., 2009]. HCV genotypes 1b, 2a, and 2b are the major types encountered in Japan [Enomoto et al., 1990; Hayashi et al., 2003]. Genotype 1a is common worldwide, but is rare in Japan except among individuals with hemophilia who have received imported clotting factors [Fujimura et al., 1996; Otagiri et al., 2002; Hayashi et al., 2003]. The prevalence and clinical characteristics, including IFN responsiveness, of Japanese patients with HCV genotype 1a are unclear. HCV NS5A protein reportedly includes a domain associated with IFN response. This domain, located in the NS5A region of HCV genotype 1b, is closely associated with response to IFN therapy and is known as the IFN sensitivity-determining region (ISDR) [Enomoto et al., 1996]. IFN acts to inhibit viral replication by inducing double-stranded RNA-dependent protein kinase (PKR). The ISDR is located at the 5' end of the PKR-binding domain and is inhibited by PKR *in vitro* [Gale et al., 1998]. ISDR heterogeneity of genotype 1b is thus an important factor that may affect response to IFN [Enomoto et al., 1996; Nakano et al., 1999; Pascu et al., 2004; Hayashi et al., 2011a]. Several studies have reported a relationship between ISDR and IFN responsiveness among patients with HCV genotype 1a [Hofgärtner et al., 1997; Zeuzem et al., 1997; Kumthip et al., 2011; Yahoo et al., 2011]. However, this remains controversial for genotype 1a, and the utility of ISDR sequences for predicting IFN responsiveness has not been investigated for HCV genotype 1a in Japan due to the rarity of this genotype. Both genetic heterogeneity of the HCV genome and host genetics contribute to IFN responsiveness. Several genome-wide association studies have thus been performed to clarify host factors associated with IFN responsiveness, revealing that interleukin-28B (IL28B) polymorphisms are strongly associated with response to IFN therapy [Ge et al., 2009; Suppiah et al., 2009; Tanaka et al., 2009; Thomas et al., 2009]. Combined use of the single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL28B and amino acid substitutions in the core region and ISDR could thus improve the prediction of response to IFN in patients with HCV genotype 1b [Akuta et al., 2011; Hayashi et al., 2011b; Kurosaki et al., 2011]. However, the effects of a combined evaluation of the SNPs of IL28B and amino acid substitutions in the ISDR in patients with HCV genotype 1a on IFN response are unclear. The aim of the present study was to determine whether genomic heterogeneity of the ISDR and SNPs of IL28B among patients with HCV genotype 1a affect response to combination therapy with pegylated-IFN- α 2b and ribavirin.

PATIENTS AND METHODS

A total of 977 patients (569 men, 408 women) with chronic hepatitis C genotype 1 and high viral load (<100 KIU/ml) who were treated at Nagoya University Hospital and affiliated hospitals were enrolled in

this study. Mean age of patients was 55.1 ± 12.2 years (range: 18–75 years). None of the patients had a history of chronic alcohol abuse, autoimmune disease, or metabolic disease. Patients with active intravenous drug use and immigrants were excluded from this study. The core region (aa 30–110) and ISDR (aa 2,209–2,248) of HCV were examined by direct sequencing. SNPs of IL28B (rs8099917) were identified using a real-time polymerase chain reaction (PCR) system. Patients received subcutaneous injections of pegylated-IFN- α 2b (1.5 μ g/kg) once each week along with oral ribavirin (600 mg/day for patients <60 kg, 800 mg/day for 60–80 kg, 1,000 mg/day for >80 kg) for 48 weeks. Patients who became negative for HCV-RNA between 16 and 36 weeks after initiating IFN treatment had the IFN treatment extended to 72 weeks, in accordance with Japanese guidelines [Kumada et al., 2010]. HCV-RNA levels in serum samples were examined at 12 weeks, at the end of IFN therapy, and at 6 months after the end of treatment. Serum was stored at -80°C for virological examination at pretreatment. Early virological response was defined as HCV-negative status at 12 weeks. Patients who were persistently negative for serum HCV-RNA at 24 weeks after withdrawal of IFN treatment were considered to show sustained virological response. Written informed consent was obtained from each patient, and the study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

Virological Analysis

HCV-RNA quantitative viremia load was determined by PCR. HCV was genotyped by direct sequencing of the 5'-untranslated region and/or core regions as described previously and confirmed by direct sequencing of the NS5A region [Otagiri et al., 2002; Dal Pero et al., 2007; Hayashi et al., 2011a]. Genotypes were classified according to the nomenclature proposed by Simmonds et al. [2005]. Direct sequencing of the core and NS5A-ISDR regions was performed as reported previously [Dal Pero et al., 2007; Hayashi et al., 2011a]. In brief, RNA was extracted from 140 μ l of serum using a commercial kit (QIAamp Viral RNA Kit; Qiagen, Valencia, CA) and dissolved in 50 μ l of diethylpyrocarbonate-treated water. RNA (10 ng) was used for reverse transcription with oligos and random hexamer primers with a commercial kit (iScript cDNA Synthesis Kit; Bio-Rad, Hercules, CA). The HCV core region and NS5A-ISDR were amplified by nested PCR. In brief, each 50- μ l PCR reaction mixture contained 100 nM of each primer, 1 ng of template cDNA, 5 μ l of GeneAmp 10 \times PCR buffer, 2 μ l of dNTPs, and 1.25 U of AmpliTaq Gold (Applied Biosystems, Foster City, CA). Primers for the core region were: sense, 5'-GGGAGGTCTCGTAGACCGTGCAC-CATG-3' and antisense, 5'-GAGMGGKATRTACCC-CATGAGRTCGGC-3'. Primers for the NS5A-ISDR were: sense, 5'-GCCTGGAGCCCTTGTAAGTC-3' and

TABLE I. Clinical Characteristic of Patients With HCV Genotype 1a

	N = 32
Age (y.o.)	36.4 ± 2.2
Sex: male/female	28/4
AST (IU/L)	48.8 ± 33.6
ALT (IU/L)	64.6 ± 57.8
Platelet (10 ⁴ /μl)	18.8 ± 6.0
HCV RNA level (KIU/ml)	2607.4 ± 3072.2
Source (clotting factor/BTF/unknown)	23/2/7

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus.

antisense, 5'-CTGCGTGAAGTGGTGAATAC-3'. Amplification conditions consisted of 10 min at 94°C, followed by 40 cycles of 94°C for 10 sec, 55°C for 30 sec, and 72°C for 30 sec in a thermal cycler (GeneAmp PCR System 9700; Applied Biosystems). The second PCR was performed using the same reaction buffer with the first-round PCR product as template, and the following sets of primers: for the core region, sense primer 5'-AGACCGTGCACCATGAGCAC-3' and antisense 5'-TACGCCGGGGTCAKTRGGGCCCA-3'; and for the NS5A-ISDR, sense 5'-TGTTCCCCCACC-GACTAC-3' and antisense 5'-TGATGGGCAGTTTT-TGTTCTTC-3'. PCR products were separated by electrophoresis on 2% agarose gels, stained with ethidium bromide, and visualized under ultraviolet light. PCR products were then purified and sequenced with the second-round PCR primers using a dye terminator sequencing kit (BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit; Applied Biosystems) and an ABI 310 DNA Sequencer (Applied Biosystems).

Genotyping Analysis

Detection of SNPs for IL28B (rs8099917) was conducted using a real-time PCR system. In brief, genomic DNA was extracted from 150 μl of whole blood with a commercial kit (QIAamp DNA Blood mini Kit; Qiagen) and dissolved in 50 μl of diethylpyrocarbonate-treated water. DNA (10 ng) was used for PCR and genotyping of IL28B SNP (rs8099917) was performed by TaqMan allelic discrimination (ABI-Prism 7300 SDS software; Applied Biosystems) with TaqMan SNP Genotyping Assays provided by Applied Biosystems (C_11710096_10).

Statistical Analysis

Data are expressed as mean ± standard deviation (SD). The paired *t*-test was used to analyze differences in variables. A value of *P* < 0.05 was considered statistically significant. Statview 5.0 software (SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses.

RESULTS

Thirty-two of the 977 patients (3.3%) were infected by genotype 1a. Clinical characteristics of patients with genotype 1a are summarized in Table I. Twenty-three cases involved patients with hemophilia who had received imported clotting factors. The prevalence of genotype 1a after excluding patients with hemophilia was 0.9%. A comparison of clinical characteristics according to hemophilia status is shown in Table II. No significant differences were apparent among the two groups. Differences in clinical characteristics between genotypes 1a and 1b are shown in Table III. Males were more frequent among patients with genotype 1a (87.5%) than among those with genotype 1b (57.2%), as the majority of patients with genotype 1a were young male patients with hemophilia. Sequence alignments of the core region at codons 71 and 90 showed arginine and cysteine, respectively, in all patients. The HCV core region of genotype 1a was thus well-conserved, with no significant mutations at codons 71 or 90. This is not similar to previous findings for genotype 1b [Akuta et al., 2005, 2011; Hayashi et al., 2011a,b; Kurosaki et al., 2011]. Alignment of the amino acid sequence for NS5A-ISDR is shown in Figure 1. The sequence of the HCV-1 strain was defined as the consensus sequence of genotype 1a, and the number of mutations to the chosen consensus sequence in ISDR was used to analyze the ISDR system. Sequences of the HCV-1 strain and HCV-1 strain with only one amino acid substitution were defined as wild-type, while ISDR sequences with more than two amino acid substitutions were defined as mutant-type. Twenty-seven strains were defined as wild-type and 5 strains were defined as mutant-type. IL28B genotypes could be obtained for 25 patients, and IL28B alleles were TT (n = 14) and TG (n = 11). Twenty-three patients received pegylated-IFN-α2b plus ribavirin therapy. Twenty patients were treated for 48 weeks, and 1 patient was treated for 72 weeks. Two patients were withdrawn at 24 weeks due to a

TABLE II. Clinical Characteristic According to Hemophilia

	Patients with hemophilia (N = 23)	Patients without hemophilia (N = 9)	<i>P</i> -value
Age (y.o.)	37.1 ± 9.2	37.1 ± 16.3	0.9966
Sex: male/female	22/1	6/3	0.0572
AST (IU/L)	51.2 ± 34.8	41.9 ± 30.9	0.5072
ALT (IU/L)	68.2 ± 55.8	54.0 ± 66.1	0.5566
Platelet (10 ⁴ /μl)	18.4 ± 6.8	19.8 ± 3.0	0.5602
HCV levels (KIU/ml)	2599.6 ± 3108.0	2630.0 ± 3176.5	0.9812

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus.