

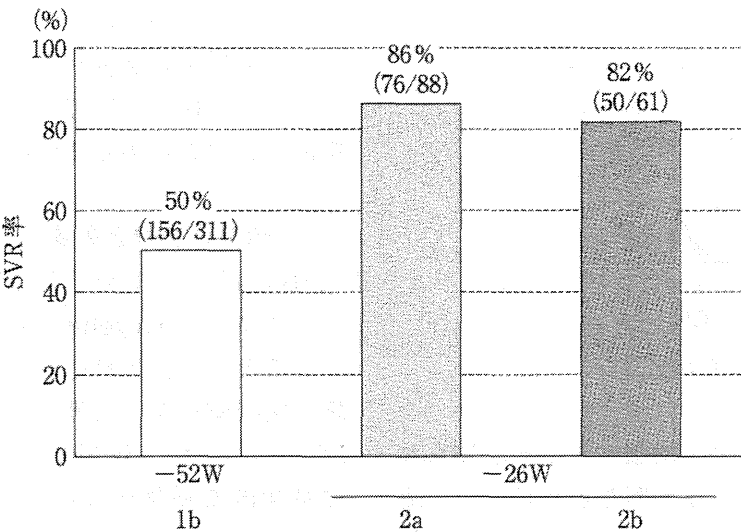


図 2 PEG-IFN+RBV 療法の治療成績 (標準治療期間, n=460)
genotype: 2a>2b>>1b.

表 1 PEG-IFN+RBV 療法 (1b, ≤52 週) の治療成績 (多変量解析)
a. SVR に寄与する因子

		odds 比	95%CI	p
年齢	<60/≥60	0.344	0.130-0.914	0.0029
ISDR 変異数	0/1-	4.856	1.493-15.789	0.0021
IRRDR 変異数	≤3/≥4	5.142	1.436-18.406	0.0008
IL28B(rs8099917)	GG+TG/TT	14.368	1.436-18.406	0.0013

b. NVR に寄与する因子

		odds 比	95%CI	p
AFP	<4.8/≥4.8	19.305	1.850-201.409	0.0133
IRRDR 変異数	≤2/≥3	0.161	0.0032-0.814	0.0272
IL28B(rs8099917)	GG+TG/TT	0.072	0.013-0.409	0.0030

果を詳細に予測することが可能である。著者らの検討では、PEG-IFN+RBV 療法の治療効果規定因子は、多変量解析によれば、年齢 60 歳未満、ISDR 変異数 1 個以上、IRRDR 変異数 4 個以上、IL28B SNP T/T であった (表 1-a)。また、ISDR 変異数もしくは IRRDR 変異数と IL28B SNP との組み合わせで詳細に治療効果を予測できる可能性が示されている (図 3)。

2. テラプレビル

1) 作用機序

HCV は一本鎖 RNA ウイルスで、長い open

reading frame からポリタンパク前駆体を合成する。このポリタンパク前駆体はウイルスと宿主の酵素により少なくとも 10 個のタンパクへ切断される (図 4)。このうち非構造タンパクである NS3 は serin protease 活性を有し HCV 増殖に重要な役割を担っている。テラプレビル (TVR) (図 5) は protease 活性部位に結合し酵素活性を阻害することで HCV 増殖を抑制する。実験的にも臨床的にも高い抗ウイルス活性を示すが、早期に薬剤耐性変異が生じることから単独で使用されることはなく、PEG-IFN や RBV またはこの両者との 3 剤併用が行われる^{6,7)}。

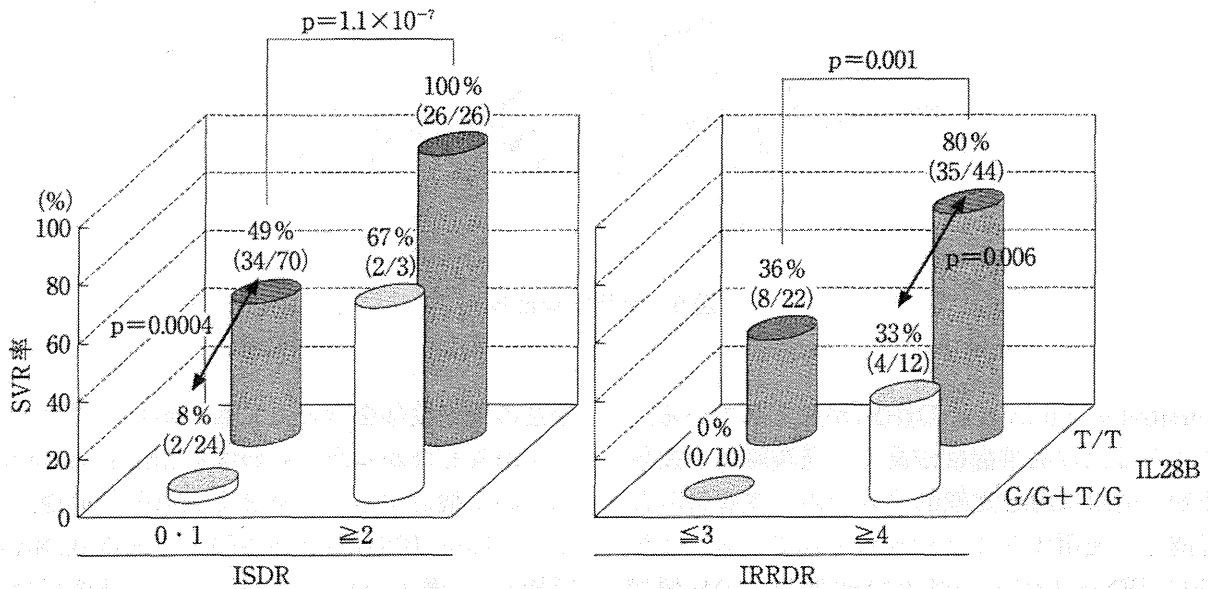


図3 PEG-IFN+RBV療法(1b, ≤52週)のIL28B SNP(rs8099917)とISDR/IRRDR変異別SVR率(標準治療期間≤52W, n=311)

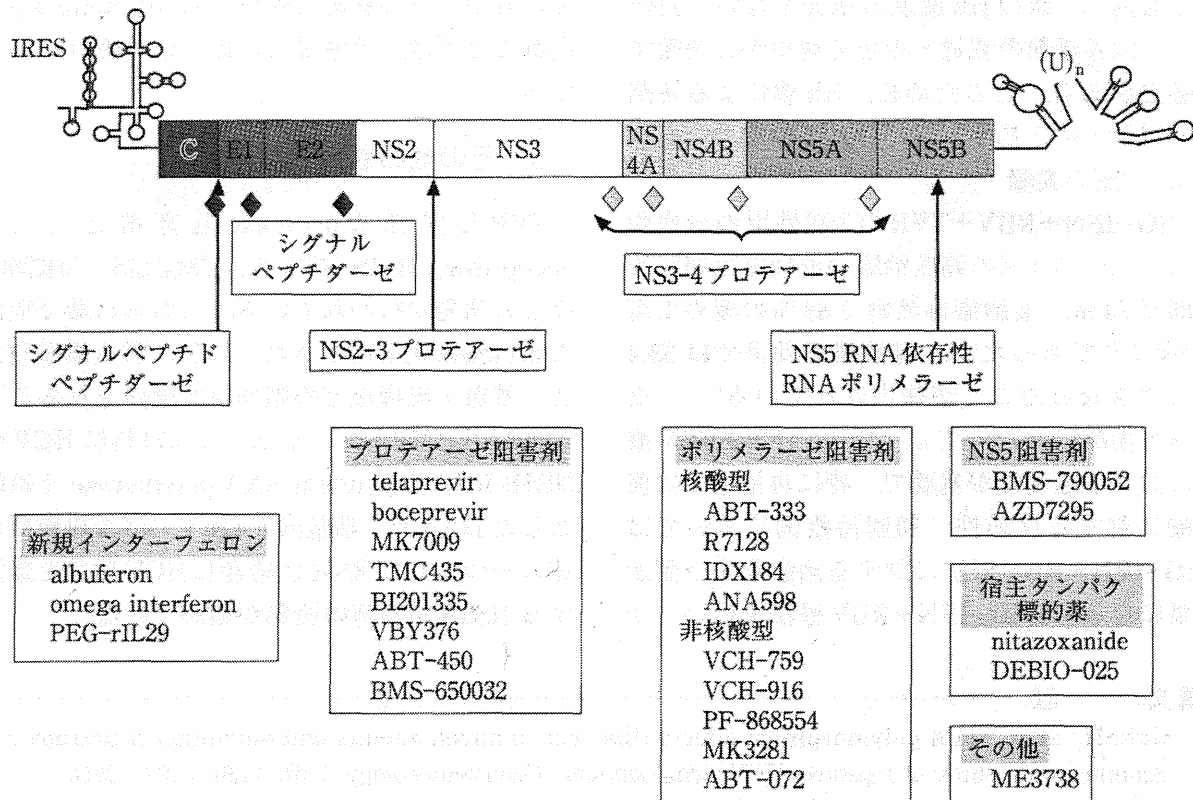


図4 C型肝炎ウイルスの遺伝子構造と新規治療薬

2) 副作用

TVRの副作用で特に問題となるのは、皮膚障害、貧血(Hb減少)、血液障害(白血球減少・好中球減少・血小板数減少)、消化器症状などで

ある。特に、皮膚障害では、発疹、そう痒が高頻度に認められるほか、重篤な皮膚障害として、皮膚粘膜症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS)、薬剤性過敏症症候群(drug-induced hyper-

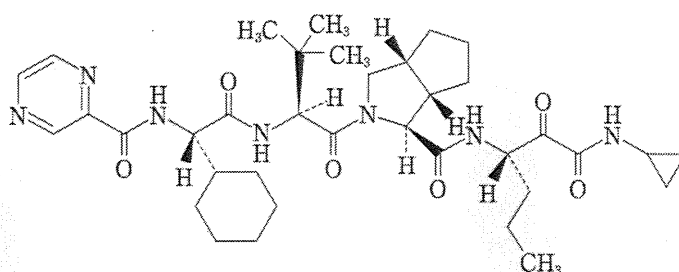


図5 テラプレビル

sensitivity syndrome: DIHS)が知られている。これらは比較的重症度が高く、発現時期が投与開始4週間以内と比較的早いため、皮膚科医と連携して使用することが定められている。また、PEG-IFN+RBVとの併用で90%以上の症例で貧血が認められ、3剤併用開始後2-6週間で急激に進行する⁹⁾ことから、3剤併用期間中は少なくとも週に1回のHb濃度の検査を行い、RBVもしくは各薬剤の減量・中止を速やかに判断する必要がある。このために、Hb値による各薬剤の減量・中止基準が設けられている。

3) 治療の実際

PEG-IFN+RBV+TVRの3剤併用の治療効果は、国内第3相の臨床試験の成績では初回治療例で73%、前治療再燃例で88%の極めて高いSVR率であったが、前治療無効例では33.4%にすぎなかったことが報告されている⁹⁾。したがって治療にあたっては、PEG-IFN+RBV療法に対する感受性が重要で、特に再治療では前治療に対する反応性、初回治療例においてはPEG-IFN+RBV療法に対する治療効果予測が重要になる。PEG-IFN+RBV療法を行い、十

分量の薬剤投与を行ったにもかかわらずウイルスが消失しなかった、いわゆる null responder について検討すると、SVR予測因子と同様、ウイルス因子(IRRDR)と宿主因子であるIL28Bが判明した(表1-b)。したがって、3剤併用療法を行う際にはこれらを参考にし、PEG-IFN+RBV療法で再燃例には積極的に治療導入が望まれるが、前治療無効例や、IL28B minor allele 症例などでは、治療導入には十分な検討が必要である。

3. その他の新規治療薬

TVRと同様なprotease阻害剤として、boceprevir, BMS-650032, TMC435, MK7009などの開発が行われている。これらは第2世代のprotease阻害剤とされ、TVRに勝る臨床効果と、貧血・皮疹などの副作用が軽減されることが期待されている。また、これ以外にHCVのNS5B RNA dependent RNA polymeraseを標的としたDAAや、細胞内でHCV-RNA複製複合体の一つとしてRNAと結合しHCV増殖を調節するNS5A阻害剤の開発が進んでいる。

■ 文 献

- 1) Ochi H, et al: ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology* 139: 1190-1197, 2010.
- 2) Tanaka Y, et al: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41: 1105-1109, 2009.
- 3) Enomoto N, 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.
- 4) El-Shamy A, 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.
- 5) Akuta N, 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.

- 6) MuHutchison JG, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype infection. *N Engl J Med* **360**: 1839-1850, 2009.
- 7) Hezode C, et al: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* **360**: 1827-1838, 2009.
- 8) Suzuki F, et al: Influence of ITPA polymorphism on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin and telaprevir. *Hepatology* **53**: 415-421, 2011.
- 9) Kumada H, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* **56**: 78-84, 2012.

特集Ⅱ C型肝炎治療の新たな展開

ウイルス変異と宿主ゲノム解析
からみたPEG-IFN+RBV療法
とProtease阻害剤の適応*坂本 穰***
榎本 信幸***Key Words : PEG-IFN+RBV+TVR, PEG-IFN+RBV,
ISDR/IRRDR, IL28B, Fibroscan

はじめに

C型肝炎の治療の目標は、ウイルスの排除により、肝炎を沈静化し、肝線維化の進展を抑止し肝発癌を抑止することである。しかし、現在これを可能とするのはインターフェロン(interferon: IFN)を中心とした治療のみであり、この効果は必ずしも高いとはいえなかった。しかし、近年DAA(direct acting antiviral agents)であるC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)のNS3-4 protease阻害剤が使用可能となり、IFN・リバビリン(ribavirin: RBV)との併用で治療成績の向上が期待されている。しかし、残念ながら、昨年からわが国で使用可能となったテラプレビル(telaprevir: TVR)は、貧血やStevens-Johnson症候群といった重篤な皮疹の副作用があるばかりか、HCVの耐性変異誘導の可能性が指摘されており、次世代治療への支障をきたす可能性も論じられている¹⁾。一方、DAAの開発は目覚しく、近い将来、治療効果が高く、かつ安全な薬剤が使用可能となる日が目前に迫っているほか、IFNを用いない経口剤のみでの治療も、数年後に実現可能と考えられている。しかし、肝線維化の進展例や高発癌危険群、また高齢者は、

新規薬剤の上市まで余裕のない場合もあり、現時点では治療の可能性につき、「肝発癌の危険性」と「ウイルス排除の可能性」の両方を考慮して治療適応を考える必要がある。

肝発癌危険性の評価

C型肝炎の肝発癌の危険性は、肝の線維化に依存することが大きい。すなわち、肝線維化が進展すると肝発癌率が高くなることが報告されており、F1では年率0.5%であるがF2では2%、F3では5.3%、肝硬変であるF4では7.9%に上がることが報告されている²⁾(図1)。肝線維化の正確な診断には肝生検が必要であるが、肝生検は侵襲的検査であるため、これに代わるものとして、生化学的検査を用いた判別式や血小板数などが用いられる。特に血小板数は、F3では12万以下、F4では10万以下となり簡便な指標として用いられる。また、最近では、肝線維化を肝硬度として測定するFibroscanなどの機器が開発されている。これによれば、肝硬度はKPa(キロパスカル)という単位で表示され、肝硬変はおおむね12KPa以上となる。しかも、この数値が10KPa以下ではほとんど発癌しないが、10KPa以上では、3年間の累積発癌率にほぼ一致し、10~15KPaでは、約15%、15~20KPaでは約20%、20~25KPaでは約25%、25KPa以上では約35%が3年間に発癌す

* Indication of PEG-IFN+RBV and protease inhibitor for chronic hepatitis C by the analysis of virus and host genome mutation.

*** Minoru SAKAMOTO, M.D., Ph.D.: 山梨大学医学部附属病院肝疾患センター〔〒409-3898 山梨県中央市下河東1110〕; Center for Liver Disease, University of Yamanashi Hospital, Chuo, Yamanashi 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)

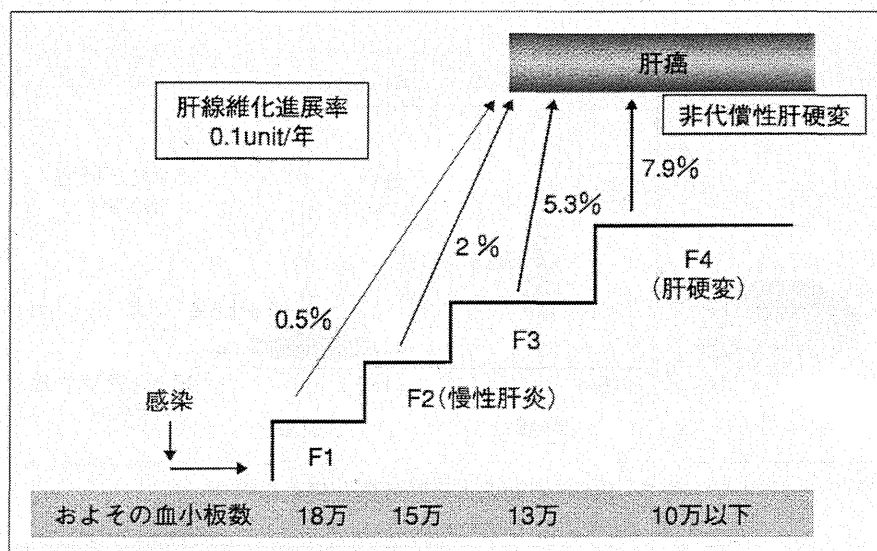


図1 C型肝炎の進展度と血小板、発癌率

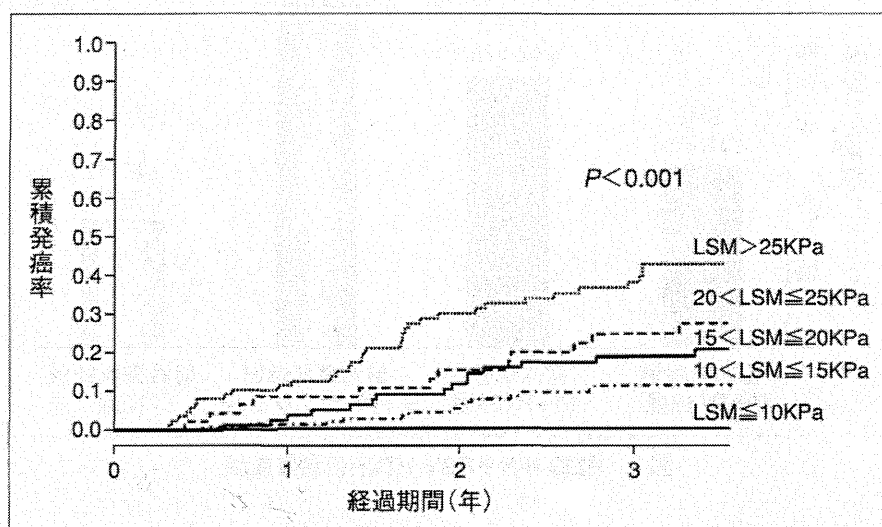


図2 Fibroscanによる肝硬度と発癌率

ることが報告されている³⁾(図2)。われわれの検討でも、肝癌患者のうち66%が12.3KPa以上であるのに対し、非肝癌患者の97%がこの値以下であった(図3)。したがって、C型肝炎治療にあたっては、肝線維化の評価を上記いずれかの方法で行い、肝発癌の危険性の評価とともに治療の必要性を評価することが重要である。

PEG-IFN+RBV+TVRの 3剤併用療法の治療効果予測

IFNによるウイルス排除(SVR)の可能性は、感染しているウイルス遺伝子型(genotype)とウイルス量で規定される。すなわち、日本人感染者

の70%を占める1型(多くは1b型)が2型に比べて難治であり、ウイルス量が多いほど治療効果が低い。また、2型の中では2a型のほうが2b型よりもIFN感受性が高い。そこで最も難治である1型かつ高ウイルス量症例ではIFNにRBVを併用した2剤併用(PEG-IFN+RBV)療法が行われてきた。さらに昨年からこれらを対象にPEG-IFN+RBV+TVRの3剤併用療法が使用可能となった。これまでの国内臨床試験(治験)によれば、この治療効果は、前治療であるPEG-IFN+RBV療法の治療効果と大きく相関することが明らかになっており(図4)⁴⁾⁵⁾、3剤併用療法の治療効果を予測するには、前治療の治療効果、あるいはPEG-

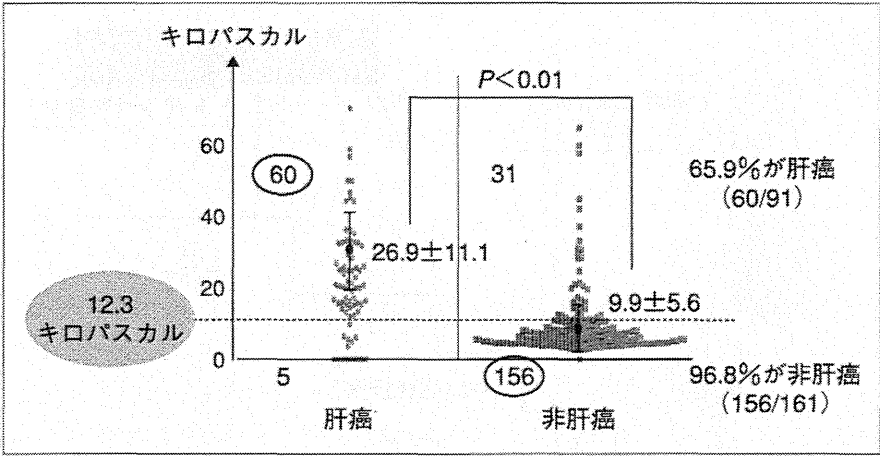


図 3 Fibroscanによる肝硬度と癌との関係

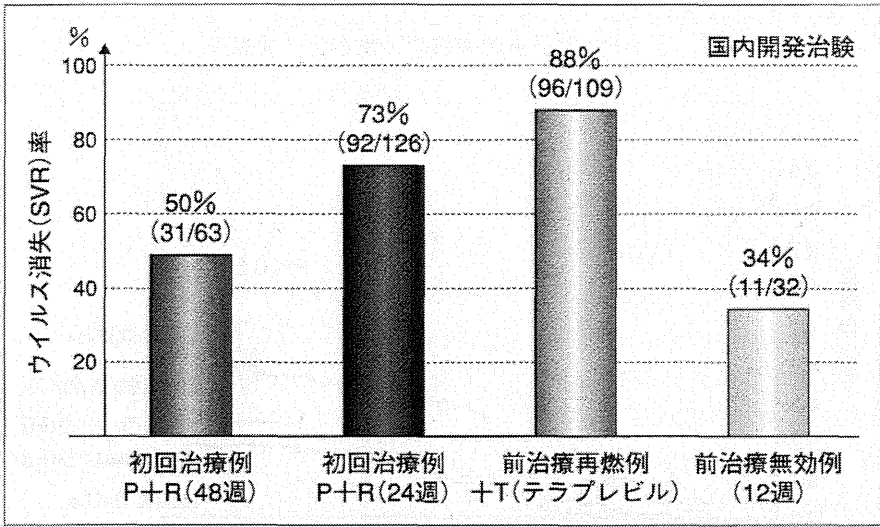


図 4 PEG-IFN+RBV+TVRの治療成績

IFN+RBV療法を行った場合に予測される治療効果を検討することが重要であると考えられる。すなわち、PEG-IFN+RBV療法でウイルスがいったん陰性化したにもかかわらず再燃してしまった例 (relapser) では 3 剤併用のウイルス排除 (sustained viral response : SVR) 率は88%と非常に高率であるのに対し、治療中 1 回も HCV RNA が陰性化しなかった無反応例 (null responder : NVR) の SVR 率は34%にすぎない⁵⁾ので、PEG-IFN+RBV療法の治療効果予測が重要であるといえる。

1. ウイルス変異と宿主ゲノムからみたPEG-IFN+RBV療法の治療効果予測

これまでのわれわれの施設と共同研究施設による研究組織 (Yamanashi-PEG-interferon α2b + ribavirin study : Y-PERS) の検討では、1 型の HCV

では、HCV 遺伝子の非構造領域 (nonstructural region : NS) 5A 領域内のインターフェロン感受性領域 (interferon sensitivity determining region : ISDR) や IFN/RBV 耐性決定領域 (interferon/ribavirin resistance-determining region : IRRDR) のアミノ酸変異数やコア領域のアミノ酸置換が治療効果と関連することが明らかになっている^{6)~8)}。また、治療効果は感染者の宿主因子でも規定され、年齢、性別、肝線維化・脂肪化やヒト 9 番染色体上の IFN ラムダ遺伝子近傍の IL-28B 領域の 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が治療効果と関係することも報告されている。すなわち、女性、高齢者、肝線維化進展例では治療効果が劣り、IL28B 遺伝子座の代表的 SNP である rs8099917 の minor allele (TG/GG) を持つ症例では、major allele (TT) を持つ症例に比較して IFN 感

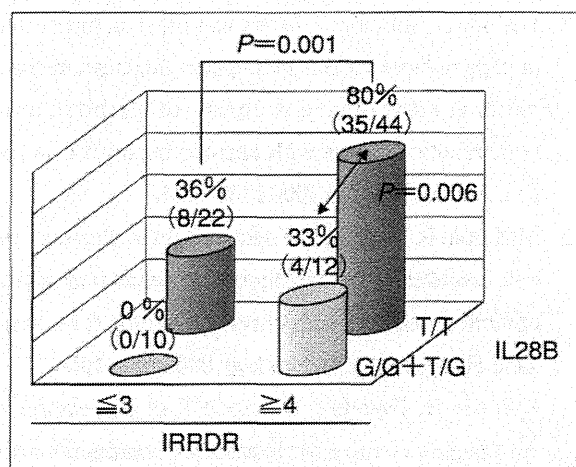


図5 PEG-IFN+RBV療法(1b, ≤52週)のIL28B SNP (rs8099917)とIRRDR変異別SVR率
標準治療期間≤52W, n=311

受性が劣ることが示されている⁹⁾。これらにつき、多変量解析を行った結果では、SVRを規定する有意な因子は、年齢60歳未満とIL28B major allele, ISDR 1個以上もしくはIRRDR 4個以上変異であり、宿主因子とウイルス変異がそれぞれ独立に治療効果を規定することが明らかになった。具体的には、IRRDR変異数が3個以下で、IL28Bがminor alleleであればSVRは1例も達成できなかったが、IRRDRに4個以上の変異があり、IL28Bがmajor alleleであれば80%が治癒していた(図5)。一方、NVR予測因子は、AFP $\geq$ 4.8, IL28B minor allele, IRRDR変異数2個以下であった。したがって、PEG-IFN+RBV療法の治療効果予測にはIL28Bの genotypeとISDRもしくはIRRDR変異数が重要であることが示されている(表1)。

2. PEG-IFN+RBV療法の治療効果予測のPEG-IFN+RBV+TVR 3剤併用療法への応用

PEG-IFN+RBV+TVRの3剤併用療法に関してもIL28Bの関与が明らかになっている¹⁰⁾が、さらに詳細に治療効果を予測するためには、PEG-IFN+RBV 2剤併用療法の治療効果を予測することが重要である。すなわち、IRRDR変異数が4個以上あれば2剤併用でもSVRになる可能性が高く、2個以下ではNVRとなる可能性が高い。したがって、IRRDRに関していえば、3個以上の変異があることが2剤併用療法でのrelapserもしくはSVRとなるための必要条件であり、これが、PEG-IFN+RBV+TVR 3剤併用療法の適応例となる可能性がある。

将来を見すえたprotease阻害剤を含めた治療法の選択

PEG-IFN+RBV+TVR療法は著しい治療効果の改善をもたらす可能性がある一方、貧血や皮疹などの重篤な副作用も懸念されている。また、TVRに対する耐性変異が生じた場合の第2世代protease阻害剤への影響も明らかではない。その一方、第2世代protease阻害剤の開発も急速に進行しているほか、IFNを用いない経口2剤による臨床試験も開始されている。Chayamaらの報告¹¹⁾では、PEG-IFN+RBV治療に無反応の1b型のC型慢性肝炎10例に対し、NS5A阻害剤とNS3 protease阻害剤の2剤の24週間経口投与したところ、10例中9例が治療完遂し、SVRを達成した。一方、T.Bilの上昇により2週間で治療を中止した1例もHCVRNAは消失したとのことであ

表1 PEG-IFN+RBV療法(1b, ≤52週)の治療成績(多変量解析)

		odds比	95%CI	P
SVRに寄与する因子				
年齢	<60/≥60	0.344	0.130~0.914	0.0029
ISDR変異数	0/1~	4.856	1.493~15.789	0.0021
IRRDR変異数	≤3/≥4	5.142	1.436~18.406	0.0008
IL28B(rs8099917)	GG+TG/TT	14.368	1.436~18.406	0.0013
NVRに寄与する因子				
AFP	<4.8/≥4.8	19.305	1.850~201.409	0.0133
IRRDR変異数	≤2/≥3	0.161	0.0032~0.814	0.0272
IL28B(rs8099917)	GG+TG/TT	0.072	0.013~0.409	0.0030

n=311

る。しかも、重篤な副作用はなく、下痢、頭痛などの副作用のみ出現し、9例全例で治療継続が可能であった。このように、C型慢性肝炎に対する治療法は急速に進歩し、安全かつ効率よく治療が可能となる日も近い。その一方でわが国の患者は高齢化し、線維化の進展とともに、肝発癌への危機も迫っている。そこで、現時点では、「肝発癌の危険性」と「ウイルス排除の可能性」を考慮して治療適応を考える必要がある。すなわち、高齢者や肝線維化進展例では、現時点でのウイルス排除の可能性を十分検討し、抗ウイルス療法を開始すべきであるし、若年者で肝線維化非進展例では、ウイルス排除の可能性がきわめて高い症例を除いては、肝線維化の進展の監視と肝炎沈静化をはかりつつ、新規薬剤に期待すべきと考えられる。具体的には、過去のPEG-IFN+RBV療法でのrelapse例や、IL28B major type, ISDR 2個もしくはIRRDR 4個以上の変異例ではPEG-IFN+RBV+TVR 3剤併用療法の高い治療効果が期待できるため、貧血がなく他の合併症のない症例では治療開始が望まれる。また、高齢者やPEG-IFN+RBV療法の無反応例やIL28B minor type, ISDR 0個もしくはIRRDR 3個以下変異例では、3剤併用療法の治療効果は期待できない。しかし、Fibroscan 10Kpa以上や肝線維化F3以上の進展例では、肝発癌リスクが高いことから、副作用や合併症に十分配慮をした上で、治療を検討すべきである。ただしこの場合も、治療開始後の反応を十分注意深く監視した上で治療を継続することは言うまでもない。

以上のように、今後のC型肝炎治療にあたっては、現在の患者の置かれた状況を、最新のゲノム情報を含めて正確に評価し、治療適応と治療導入時期を検討する必要があることは言うまでもないが、今後の新規薬剤の開発状況にも十分配慮することが必要であると考えられる。

文 献

- 1) Shindo H, Maekawa S, Komase K, et al. Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. *Hepatol Int* 2011 Aug 18 [Epub ahead of print].
- 2) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma; national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174.
- 3) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49: 1954.
- 4) Kumada H, Toyoda J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatology* 2012; 56: 78.
- 5) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2012; 19: e134.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Tanaka Y, Sakamoto N, Nakagawa, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105.
- 10) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 421.
- 11) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*. In press 2012.

C型肝炎の個別化医療

—肝発癌の危険性とウイルス排除の可能性を考慮して—

● 坂本 穰・榎本信幸* (さかもと・みのる えのもと・のぶゆき)

山梨大学医学部附属病院肝疾患センター・*同 大学院医学工学総合研究部・内科学講座
第1教室(消化器内科)

● はじめに

C型肝炎の最終目標は、肝炎を沈静化することで肝線維化の進展を抑止し、肝発癌を抑止することである。このためには原因となっているC型肝炎ウイルス Hepatitis C virus (HCV) を排除することが最も本質的な治療である。しかし、現在これを可能とするのはインターフェロン interferon (IFN) を中心とする治療のみであり、治療効果すなわちウイルス排除 sustained viral response (SVR) の可能性は必ずしも高いとはいえず、副作用も多い。また、すでに線維化が進展してしまった症例や肝発癌例では、IFN が使用できないばかりか、ウイルス排除しても予後を改善できない可能性がある。そこで、C型肝炎治療は、「肝発癌の危険性」と「ウイルス排除の可能性」を考慮した個別化治療が求められる。

● 肝発癌の危険性評価

C型肝炎における肝発癌率は、肝線維化に伴い上昇することが明らかになっている。肝生検による診断では年率肝発癌率はF1で0.5%、F2で2%、F3で5.3%、肝硬変であるF4では7.9%であると報告されている¹⁾。しかし、肝生検は侵襲的検査であるため、これに代わるものとして、生化学的検査を用いた判別式や血小板数などが用いられ

る。特に血小板数は、F3では12万以下、F4では10万以下となり簡便な指標として用いられる。また、最近では、肝線維化を肝硬度として測定するFibroScanなどの機器が開発されている。これによれば、肝硬度はKPa(キロパスカル)という単位で表示され、肝硬変はおおむね12 KPa以上となる。この数値が10 KPa以下ではほとんど発癌しないが、10 KPa以上では、3年間の累積発癌率にほぼ一致し、10~15では、約15%、15~20では約20%、20~25では約25%、25以上では約35%が3年間に発癌することが報告されている²⁾。

● IFN 治療によるウイルス排除の可能性

IFN によるウイルス排除(SVR)の可能性は、感染しているウイルス遺伝子型(genotype)とウイルス量で規定される。すなわち、日本人感染者の70%を占める1型(多くは1b型)が2型に比べて難治であり、ウイルス量が多いほど治療効果が低い。また、2型のなかでは2a型のほうが2b型よりもIFN感受性が高い。また、これまで高ウイルス量症例や1型症例では、IFNにリバビリン Ribavirin (RBV) を併用した二剤併用(PEG-IFN + RBV)療法が行われてきたが、1型では、さらにHCV遺伝子の非構造領域 nonstructural region (NS) 5A 領域内のインターフェロン感受

性領域 interferon sensitivity determining region (ISDR)や IFN/RBV 耐性決定領域 interferon/ribavirin resistance-determining region (IRRDR) のアミノ酸変異数やコア領域のアミノ酸置換が治療効果と関連することが報告されている³⁾。また、治療効果は感染者の宿主因子でも規定され、年齢、性別、肝線維化・脂肪化や9番染色体上の IFN ラムダ遺伝子近傍の IL28B 領域の1塩基多型 single nucleotide polymorphism (SNP)が治療効果と関係することが報告されている。すなわち、女性、高齢者、肝線維化進展例では治療効果が劣り、IL28B 遺伝子座の代表的 SNP である rs8099917 の minor allele (TG/GG)を持つ症例では、major allele (TT)をもつ症例に比較して IFN 感受性が劣ることが報告されている⁴⁾。

●C型肝炎治療の個別化医療の実際

以上のようにC型肝炎の治療に際しては、肝発癌の危険性と IFN 治療効果予測が重要である。臨床的には、肝線維化診断を肝生検ないしは、血小板や肝硬度測定を行い治療重要度や緊急度を判定する。次に、IFN によるウイルス排除の可能性を検討する。このためには、遺伝子型やウイルス量がまず重要であるが、年齢や性別も重要な要素となる。さらに、詳細にはウイルス遺伝子の検索や宿主ゲノム解析が重要で、これらを総合的に判断して、治療適応を考慮することが重要である。一方、治療法も進歩し、昨年11月からは

PEG-IFN + RBV に加え HCV の NS3-4 protease 阻害薬であるテラプレビル telaprevir (TVR)も使用可能となり、高い治療効果が予想されている。しかしこの治療効果も IL28B SNP と関連することが指摘されており⁵⁾、詳細な遺伝子解析の意義は増している。さらに近い将来には HCV 遺伝子を標的としたさまざまな薬剤が開発され、きわめて高い治療効果と副作用の軽減が期待されており、ますます肝発癌予測からみた治療緊急度を治療効果予測の重要性が増している。

文 献

- 1) Yoshida, H. et al. : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma ; National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Ann Intern Med 131 : 174-181, 1999
- 2) Masuzaki, R. et al. : Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. Hepatology 49 : 1954-1961, 2009
- 3) 坂本 穰ほか：遺伝子変異からみたC型慢性肝炎に対する IFN 治療効果予測。日消誌 106 : 485-492, 2009
- 4) Tanaka, Y. et al. : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 41 : 1105-1109, 2009
- 5) Akuta, N. et al. : Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. Hepatology 52 : 421-429, 2010

特集・C型肝炎—新時代の治療戦略—

新時代における各治療法の位置付けとその実際

ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル併用療法
—宿主・ウイルス因子の解析からみた最適な治療

坂本 穰*・榎本信幸**

Summary

C型肝炎の治療の目標は、肝線維化進展と肝発癌抑止である。目標達成のためにはウイルス排除とこれによる肝炎の沈静化である。このために用いられるインターフェロンやリバビリン、また2011年から使用可能になったテラプレビルは優れた治療効果がある一方、大きな副作用も存在する。したがって現時点では、治療法選択にあたり「肝発癌の危険性」と「ウイルス排除の可能性」の考慮する必要がある、このためには宿主因子とウイルス因子を詳細に検討することが必要である。

Key Words

テラプレビル/FibroScan/IL28B/ISDR/IRRDR

はじめに

C型肝炎の治療の目標は、ウイルスの排除により、肝炎を沈静化し、肝線維化の進展を防止し肝発癌を抑止することである。しかし、これを可能とするのはインターフェロン(Interferon: IFN)を中心とした治療のみであり、この効果は必ずしも高いとは言えなかった。しかし、近年 Direct acting antiviral agents (DAA) である C型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus: HCV)の NS3-4 protease 阻害剤が使用可能となり、IFN・リバビリン(Ribavirin: RBV)との併用で治療成績の向上が期待されている。しかし、2011年からわが国で使用可能となった第1世代の

protease 阻害剤であるテラプレビル(Telaprevir: TVR)は、貧血やStevens-Johnson症候群といった重篤な皮疹や腎障害などの副作用があるばかりか、HCVの耐性変異誘導の可能性が指摘されており、次世代治療への支障をきたす可能性も論じられている¹⁾。一方、DAAの開発は目覚ましく、近い将来、治療効果が高く、かつ安全な薬剤が使用可能となる日が目前に迫っており、第2世代と言われるprotease 阻害剤が使用できる日も近い。さらにIFNを用いない、経口剤のみでの治療も数年後に実現可能と考えられており、IFN特有の副作用もなく、安全で極めて高い効果が期待されている。しかし、肝線維化の進展例や高発癌危険群、また高齢者は新規薬剤の上市まで余裕のない場合もあり、現時点

*山梨大学医学部附属病院肝疾患センター センター長・准教授

**山梨大学医学部内科学講座第1教室 教授

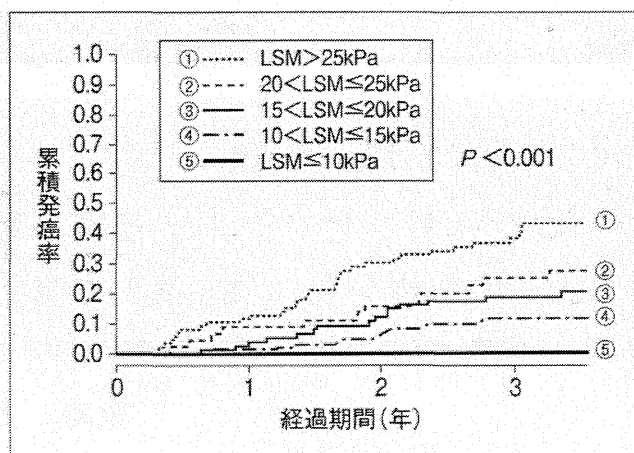


図1 FibroScanによる肝硬度と発癌率
(文献3より)

では治療の可能性につき、「肝発癌の危険性」と「ウイルス排除の可能性」の両方を考慮して治療適応を見極める必要がある。

肝発癌危険性の評価と治療適応

C型肝炎の肝発癌の危険性は、肝の線維化に依存するところが多い。すなわち、肝線維化が進展すると肝発癌率が高くなることが報告されており、F1では年率0.5%であるがF2では2%、F3では5.3%、肝硬変であるF4では7.9%に上がることが報告されている²⁾。肝線維化の正確な診断には肝生検が必要であるが、肝生検は侵襲的検査であるため、これに代わるものとして、生化学的検査を用いた判別式や血小板数などが用いられる。特に血小板数は、F3では12万以下、F4では10万以下となり簡便な指標として用いられる。また最近では、肝線維化を肝硬度として測定するFibroScanTMなどの機器が開発されている。これによれば、肝硬度はkPa(キロパスカル)という単位で表示され、肝硬変はおおむね12kPa以上となる。しかも、この数値が10kPa以下ではほとんど発癌しないが、10kPa以上では3年間の累積発癌率にほぼ一致し、10~15では約15%、15~20では約20%、20~25で

は約25%、25以上では約35%が3年間に発癌することが報告されている(図1)³⁾。我々の検討でも、肝癌患者のうち66%が12.3kPa以上であるのに対し、非肝癌患者の97%がこの値以下であった(図2)。したがって、C型肝炎治療にあたっては、肝線維化の評価を上記いずれかの方法で行い、肝発癌の危険性の評価とともに治療の必要性を評価することが重要である。

PEG-IFN+RBV+TVRの3剤併用療法の適応と治療効果予測

IFNによるウイルス排除(SVR)の可能性は、感染しているウイルス遺伝子型(genotype)とウイルス量で規定される。すなわち、日本人感染者の70%を占める1型(多くは1b型)が2型に比べて難治であり、ウイルス量が多いほど治療効果が低い。また、2型のなかでは2a型の方が2b型よりもIFN感受性が高い。そこで最も難治である1型かつ高ウイルス量症例ではIFNにRBVを併用した2剤併用(PEG-IFN+RBV)療法が行われてきた。さらに2011年からはこれらを対象にPEG-IFN+RBV+TVRの3剤併用療法が使用可能となり、厚生労働省の研究班によるガ

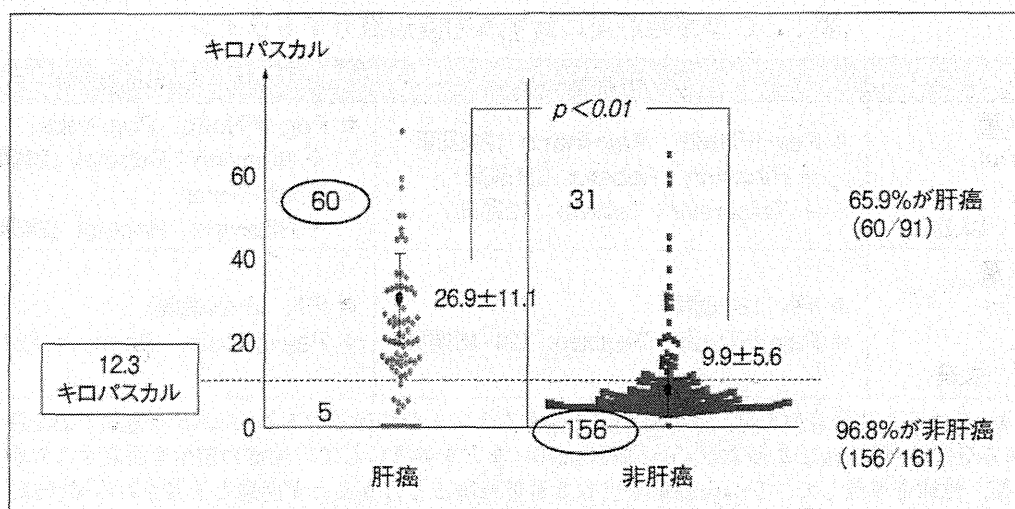


図2 FibroScanによる肝硬度と癌との関係

イドライン (表1)⁴⁾にも明記された。この治療法は極めて高い治療効果が予測され、初回治療例や再治療に適応がある。この治療効果は、前治療であるPEG-IFN+RBV療法の治療効果と大きく相関することが明らかになっており (図3)^{5,6)}、治療効果を予測するには、前治療の治療効果、あるいはPEG-IFN+RBV療法を行った場合に予測される治療効果を検討することが重要である。すなわち、国内臨床試験 (治験) によれば、PEG-IFN+RBV療法でウイルスがいったん陰性化したにもかかわらず再燃してしまった例 (relapser) では3剤併用療法のウイルス排除 (Sustained viral response: SVR) 率は88%と非常に高率であるのに対し、治療中1回もHCV RNAが陰性化しなかった無反応例 (Null virological responder: NVR) のSVR率は34%にすぎない。

1. ウイルス変異と宿主ゲノムからみたPEG-IFN+RBV療法の治療効果予測

これまでの我々の施設と共同研究施設による研究組織 (Yamanashi-PEG-interferon α2b + ribavirin study: Y-PERS) の検討では、

1型のHCVでは、HCV遺伝子の非構造領域 (Nonstructural region: NS) 5A領域内のインターフェロン感受性領域 (Interferon sensitivity determining region: ISDR) やIFN/RBV耐性決定領域 (Interferon/ribavirin resistance-determining region: IRRDR) のアミノ酸変異数やコア領域のアミノ酸置換が治療効果と関連することが明らかになっている⁷⁻⁹⁾。また、治療効果は感染者の宿主因子でも規定され、年齢、性別、肝線維化・脂肪化やヒト9番染色体上のIFNラムダ遺伝子近傍のIL-28B領域の1塩基多型 (Single nucleotide polymorphism: SNP) が治療効果と関係することも報告されている。すなわち、女性、高齢者、肝線維化進展例では治療効果が劣り、IL28B遺伝子座の代表的SNPであるrs8099917のminor allele (TG/GG)を持つ症例では、major allele (TT)を持つ症例に比較してIFN感受性が劣ることが示されている¹⁰⁾。これらにつき、多変量解析を行った結果では、SVRを規定する有意な因子は年齢60歳未満とIL28B major allele, ISDR変異数もしくはIRRDR変異数であり、これら宿主因子とウイルス因子は独立に治療効果を規定していた (図4)。一方、ISDR/IRRDRの

表 1 C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 LogIU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	● Peg-IFNα2b : Peg-Intron (24週間) + Ribavirin : Rebetol (24週間) + Telaprevir : Telavic (12週間)	● Peg-IFNα2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol (24週間) ● IFNβ : Feron + Ribavirin : Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 LogIU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	● IFN (24週間) ● Peg-IFNα2a : Pegasys (24-48週間)	● IFN (8-24週間) ● Peg-IFNα2a : Pegasys (24-48週間)

☆Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子である *IL28B* の遺伝子およびウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR および Core 領域 aa70) などを参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。

☆年齢、Hb 値、性別を考慮して、Telaprevir を含む 3 剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+Ribavirin 併用療法を選択する。

☆Genotype 1, 2ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対しては IFNβ+Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。

■ Genotype 1・高ウイルス量症例で Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 併用療法の適応 (注意事項)

- ① Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法では、IFN+Ribavirin 2 剤併用治療に比べ重度の貧血の発現する傾向があることから注意を要する。貧血への対応は、Hb の絶対値および減少量の両方を考慮した Ribavirin の減量を基本とする。貧血のリスクは高齢者、Hb 量低値、女性例において高いことから、これらの 3 剤併用療法非適応例と予測される場合 Genotype 1・高ウイルス量の初回治療例では、Peg-IFNα または IFNβ+Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。
- ② Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法では、Stevens-Johnson 症候群、薬剤性過敏症症候群などの重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害の発現した場合には 3 剤すべてを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク&ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤などの投与も考慮する。
- ③ Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法では、投与初期 (1～7 日間以内) より尿酸値、およびクレアチニンの上昇する症例が存在することから、尿酸値が異常値になった場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である。

■ Peg-IFNα2b+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法のヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

開始時 Hb 値 (g/dL)	Ribavirin	Telaprevir
14.0以上	通常用量	通常用量 (2,250 mg)
13.0～14.0未満	女性のみ200 mg 減量	女性のみ減量 (1,500 mg)
12.0～13.0未満	200 mg 減量	減量 (1,500 mg)
12.0未満	3 剤併用療法の安全性は保たれていない	

上記の Hb 値からみた Ribavirin および Telaprevir の開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

(平成23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)、ウイルス肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班による平成24年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドラインより)

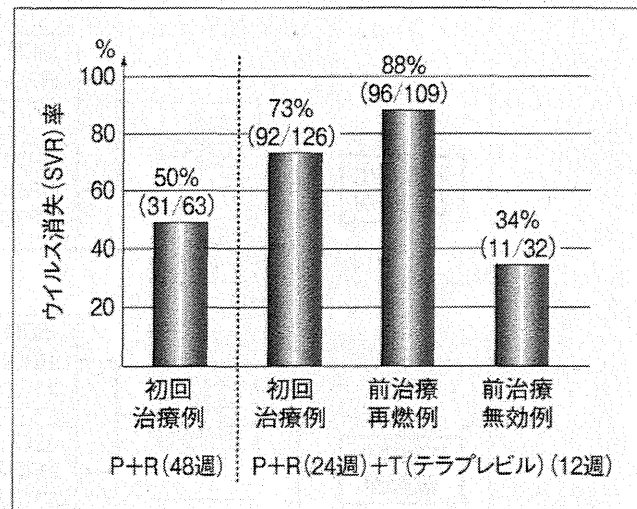


図3 PEG-IFN+RBV+TVR の治療成績 (国内開発治験)

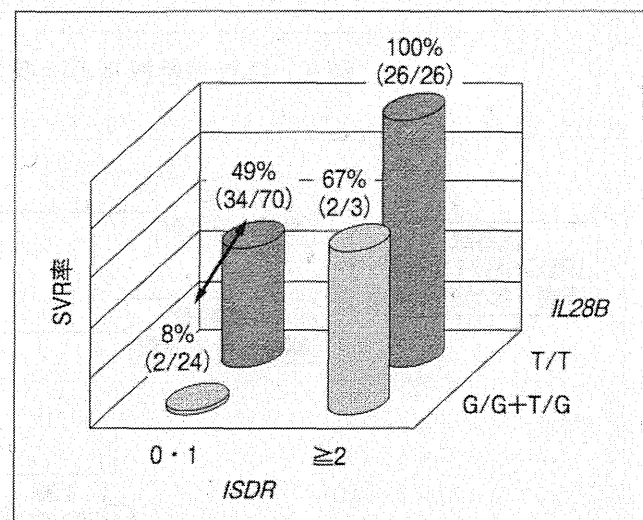


図4 PEG-IFN+RBV 療法 (1b, ≤52週) の IL28B SNP (rs8099917) と ISDR 変異別 SVR 率

代わりに70番アミノ酸変異を用いても同様の結果が得られるため、治療効果予測に用いることも可能である。他方、NVR 予測因子は、AFP $\geq$ 4.8, IL28B minor allele, IRRDR 変異数であった。したがって、PEG-IFN+RBV 療法の治療効果予測には IL28B の genotype とウイルス遺伝子変異双方を検討することが重要である¹¹⁾。

2. PEG-IFN+RBV 療法の治療効果予測の PEG-IFN+RBV+TVR 3 剤併用療法への応用

PEG-IFN+RBV+TVR の3剤併用療法に関しても IL28B の関与が明らかになっている¹²⁾ が、さらに詳細に治療効果を予測するた

めには、PEG-IFN+RBV 2 剤併用療法の治療効果を予測することが重要である。すなわち、ISDR 変異数2個以上もしくは IRRDR 変異数が4個以上あれば2剤併用でも SVR になる可能性が高く、IRRDR 変異数2個以下では NVR となる可能性が高い。したがって IRRDR に関して言えば、3個以上の変異があることが2剤併用療法での relapser もしくは SVR となるための必要条件であり、これが、PEG-IFN+RBV+TVR 3 剤併用療法の適応例となる可能性がある。

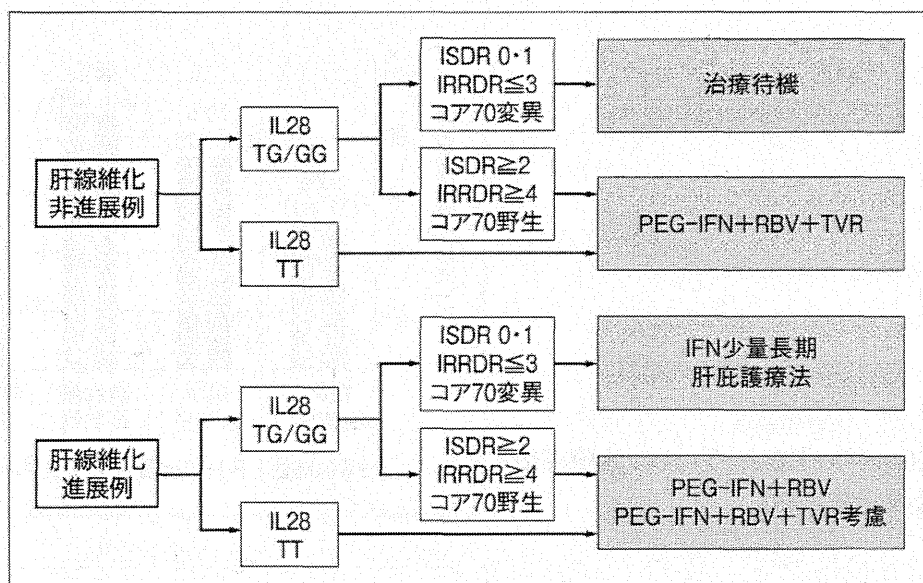


図5 C型慢性肝炎の治療方針—初回治療（私案）

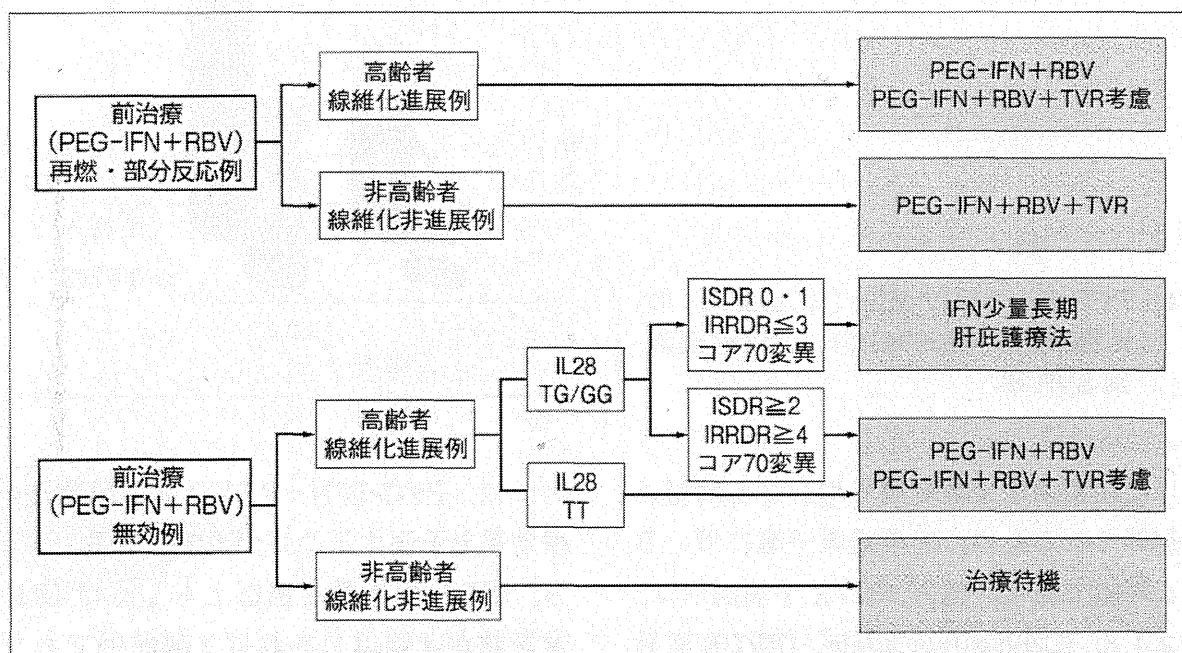


図6 C型慢性肝炎の治療方針—再治療（私案）

将来を見すえた protease 阻害剤を含めた治療法の選択

PEG-IFN+RBV+TVR 療法は著しい治療効果の改善をもたらす可能性がある一方、貧血や皮疹などの重篤な副作用も懸念されている。また、TVR に対する耐性変異が生じた場合の第2世代 protease 阻害剤への影響も明

らかではない。その一方、第2世代 protease 阻害剤の開発も急速に進行しているほか、IFN を用いない経口2剤による臨床試験も開始されている。Chayama らの報告¹³⁾では、PEG-IFN+RBV 治療に無反応の1b型のC型慢性肝炎10例に対し、NS5A 阻害剤と NS3 protease 阻害剤の2剤の24週間経口投与したところ、10例中9例が治療完遂し、SVR を達成した。一方、T. Bil の上昇により2週間

で治療を中止した1例も HCV RNA は消失したとのことである。しかも、重篤な副作用はなく、下痢、頭痛などの副作用のみ出現し、9例全例で治療継続が可能であった。このように、C型慢性肝炎に対する治療法は急速に進歩し、安全かつ効率良く治療が可能となる日も近い。その一方でわが国の患者は高齢化し、線維化の進展とともに肝発癌への危機も迫っている。そのため、現時点では「肝発癌の危険性」と「ウイルス排除の可能性」を考慮して治療適応を考える必要がある。すなわち高齢者や肝線維化進展例では、現時点でのウイルス排除の可能性を十分検討し、抗ウイルス療法を開始すべきであるし、若年者で肝線維化非進展例では、ウイルス排除の可能性が極めて高い症例を除いては、肝線維化の進展の監視と肝炎沈静化を図りつつ、新規薬剤に期待すべきと考えられる。具体的には、過去の PEG-IFN+RBV 療法での relapse 例や、IL28B major type, ISDR 2 個もしくは IRRDR 4 個以上の変異例では PEG-IFN+RBV+TVR 3 剤併用療法の高い治療効果が期待できるため、貧血がなく他の合併症のない症例では治療開始が望まれる。また、高齢者や PEG-IFN+RBV 療法の無反応例や IL28B minor type, ISDR 0 個もしくは IRRDR 3 個以下変異例では、3 剤併用療法の治療効果は期待できない。しかし、Fibro-Scan 10 kPa 以上や肝線維化 F3 以上の進展例では、肝発癌リスクが高いことから、副作用や合併症に十分配慮をしたうえで、治療を検討すべきである。ただしこの場合も、治療開始後の反応を十分注意深く監視した上で治療を継続することは言うまでもない。現在考えられる C 型慢性肝炎に対する治療方針（私案）を示す（図 5, 6）。

以上のように、今後の C 型肝炎治療にあたっては、現在の患者の置かれた状況を最新

のゲノム情報を含めて正確に評価し、治療適応と治療導入時期を検討する必要があることは言うまでもないが、今後の新規薬剤の開発状況にも十分配慮することが必要であると考えられる。

文 献

- 1) Shindo H, Maekawa S, Komase K *et al* : Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. *Hepatol Int* : Online FirstTM, 18 August 2011.
- 2) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M *et al* : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131 : 174-181 (1999)
- 3) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H *et al* : Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 49 : 1954-1961 (2009)
- 4) 平成23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） ウイルス肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班による平成24年 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドライン.
- 5) Kumada H, Toyoda J, Okanoue T *et al* : Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatology* 56 : 78-84 (2012)
- 6) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H *et al* : Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 19 : e134-e142 (2012)
- 7) 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* 334 : 77-81 (1996)
- 8) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N *et al* : Sequence variation in hepatitis C virus non-

- structural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* **48** : 38-47 (2008)
- 9) 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)
- 10) Tanaka Y, Sakamoto N, Nakagawa *et al* : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* **41** : 1105-1109 (2009)
- 11) Maekawa S, Sakamoto M, Miura M *et al* : Comprehensive analysis for viral elements and IL28B polymorphisms in response to peginterferon plus ribavirin therapy in HCV-1b infection. *Hepatology* 2012 (in press)
- 12) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M *et al* : Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* **52** : 421-429 (2010)
- 13) Chayama K, Takahashi S, Toyota J *et al* : Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* **55** : 742-748 (2012)

IV. 特 論

テーラーメイド医療時代のC型肝炎治療

渡邊 綱正 田中 靖人

Tailor-made strategy in HCV treatment

Tsunamasa Watanabe, Yasuhito Tanaka

Department of Virology and Liver Unit,

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is a global health problem and a leading cause of end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma. Treatment of HCV infection with pegylated interferon- α and ribavirin can eradicate chronic HCV infection in approximately 50 % of patients infected with high viremia of HCV genotype 1, and spontaneous viral clearance was observed in approximately 30 % of individuals with acute infection. These findings were strongly expected to reflect variations of the host genome. Significant breakthrough by the genome-wide association study (GWAS) approach led to the discovery of genetic polymorphisms playing a major role in the evolution of infection, as well as on treatment response and adverse effects. Herein, we present current evidence with regard to the relationship between host variations and clinical outcome of hepatitis C, and focus on the potential clinical implications with respect to tailor-made therapy for chronic hepatitis C.

Key words: hepatitis C virus (HCV), single nucleotide polymorphism (SNP), genome-wide association study (GWAS), interleukin 28B (IL28B), inosine triphosphatase (ITPA)

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)感染者数は、現在、全世界で1億7,000万人、我が国で約200万人と推定されている。一般にHCVは感染が成立すると70-80%は持続感染を呈し、慢性肝炎から肝硬変、更に肝硬変から高率に肝臓へと移行する。2011年10月現在、標準治療である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、難治とされる genotype

1b型かつ高ウイルス量症例であっても約50%でウイルス学的著効(sustained virological response: SVR)が得られるようになった。しかし、約15-20%はPEG-IFN/RBV併用療法が全く効果を認めないいわゆる null responderである。2011年度にC型肝炎ウイルスタンパクを標的とした新たな治療薬が登場し治療成績の向上が期待されるが、我が国では高齢者の割合が多いため副作用発現頻度が高まる可能性があり、より適応症例を選別することが要求される。こ