

表1 わが国のC型肝炎治療(2014年現在)

IFN ベースの治療
IFN 単独療法(IFN 各種, PEG-IFN α 2a)
IFN α 2b または IFN β +RBV 療法
PEG-IFN α 2a または PEG-IFN α 2b+RBV 療法
PEG-IFN α 2b+RBV+TVR 療法(1型, 2型)
PEG-IFN α 2a または PEG-IFN α 2b+RBV+SMV 療法(1型のみ)
PEG-IFN α 2b+VPV 療法(1型のみ)
DAA のみの治療
ASV+DCV

の検討が行われ、ゲノム関連分析(genome-wide association study: GWAS)から、PEG-IFN+RBV療法の治療効果規定因子として9番染色体上のIFN- λ 遺伝子近傍のIL28B領域の1塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)が明らかになっている。すなわちこのSNP(rs8099917)がmajor allele(TT)であれば治療効果が高く、minor allele(TG/GG)であれば治療抵抗性である³⁾。このSNPはPEG-IFN+RBVの治療効果に関連するのみならず、HCVの自然排除にも関連していることが明らかになっている⁴⁾。そのほか、C型肝炎の疾患進展・線維化に関連する因子としてRNF7、MERTK⁵⁾、肝発癌関連因子としてMICA⁶⁾、DEPDC5⁷⁾などが報告されている。また、RBV併用時には貧血が問題となるが、これに関連した因子がinosine triphosphate(ITPA)遺伝子である。RBVは細胞内でリン酸化され、リバビリン3リン酸(RTP)に変化し、イノシン1リン酸(IMP)脱水素酵素を阻害し細胞内のグアノシン3リン酸(GTP)を減少させることでウイルスRNAの複製を抑制する。赤血球には核がないため脱リン酸化されないRTPが蓄積し溶血性貧血を起こすが、ITPAはイノシン3リン酸(ITP)をIMPやイノシン2リン酸(DMP)に脱リン酸化する酵素であるため、血清低下により溶血に対して保護的に作用する。すなわちITPA遺伝子多型(rs1127354)がmajor allele(CC)であれば溶血性貧血をきたしやすいが、minor allele(CA/AA)では溶血に対してprotectiveに作用する⁸⁾。

このほか、PEG-IFN+RBVなどIFNベースの治療では、治療効果と関連する宿主因子とし

表2 インターフェロン効果と関連する宿主因子

年齢
性別
肝線維化・脂肪化
IL28B
ITPA

て、年齢、性、肝線維化・脂肪化などが臨床的に明らかになっている⁹⁾(表2)が、その機序は必ずしも明らかではない。しかし、DAAのみの治療では、これら因子の治療効果に及ぼす影響は必ずしも大きくなく、年齢・性別、線維化に関係なくウイルス排除を達成できることが明らかになっているため、これら因子はIFNが宿主免疫に関与して効果を示すという機序と関連している可能性がある。

2. ウイルス因子

1) C型肝炎ウイルスの遺伝子構造(図1)

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。このうち、NS3領域はproteaseとhelicase活性をもつ酵素をコードし、前者はポリタンパク前駆体から個々の非構造タンパクを形成し、後者は2本鎖RNAを1本鎖に解くウイルス由来のRNA生

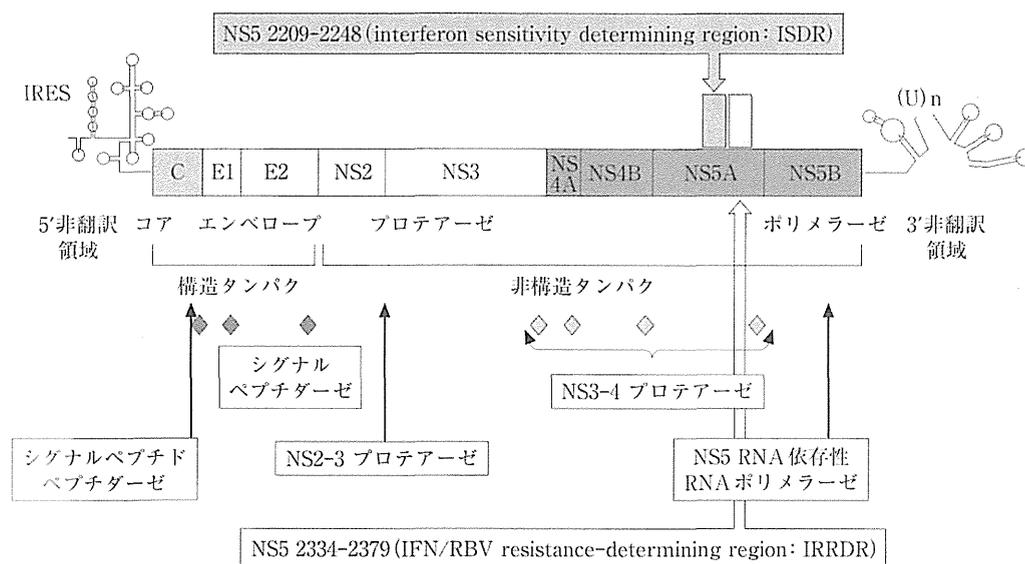


図1 C型肝炎ウイルスの遺伝子構造

成に関与している。NS3 proteaseはウイルス増殖には極めて重要で、この阻害剤が治療に用いられる。NS5A領域は450アミノ酸残基からなるリン酸化タンパクで、RNA依存性RNA polymeraseと結合し、その活性を制御するなど種々のtyrosine kinase活性を調節しており、ウイルスRNA複製に関与している。特にHCVの粒子生成過程でコアタンパクと相互作用し重要な役割を担っていると考えられ、NS5A阻害剤はHCVの複製複合体を阻害することでその効果を発揮する。また、この領域内のN末端側のアミノ酸変異はHCVのRNAの複製効率に影響し、IFN治療効果と関連する領域がISDRやIRRDRとして報告されている。また、NS5B領域はRNA依存性RNA polymeraseをコードしている。この領域を標的とした核酸型のNS5B polymerase阻害剤はpolymeraseに直接取り込まれchain terminatorとして塩基伸長・複製を抑制する。このため、この代表的な阻害剤であるSOFは、遺伝子型(genotype)によらず有効で薬剤耐性変異を生じにくい。一方dasabuvirに代表される非核酸型のpolymerase阻害剤はタンパクの一部を標的とするため、genotypeによる薬効の差異や薬剤耐性変異を生じることが推測される。

2) 遺伝子型

C型肝炎治療におけるウイルス因子として、最も重要なのはウイルス遺伝子型(genotype)である。DAA治療においては、その標的部位はウイルス構造もしくはウイルスによって生成されるタンパクであるため、DAAの効果発現や薬剤耐性変異獲得に大きく関与する。このため、DAA製剤は、genotypeにより、大きく治療効果が異なるほか、耐性変異獲得の遺伝的障壁(genetic barrier)の差異が論じられている。例えばHCV-NS3領域の155番アミノ酸はアルギニン(R)であるが、このアミノ酸をコードする塩基がgenotype 1bではCGGであるのに対し、genotype 1aではAGGである。このため(K: AAG)に変化するために1bでは2個の塩基変異が必要なのに対し1aでは1塩基変異でアミノ酸置換が生じる¹⁰⁾(図2)。現在のところ多くのDAA製剤はgenotype 1を標的として設計開発されている。

一方、IFNベースの治療では従来から、genotypeによる治療効果の差異が明らかになっている。すなわち、わが国で最も多い1b型ではIFN感受性が劣り、2b、2aの順に効果が高まる。この相違の理由は必ずしも明らかではないが、genotypeにより20%以上の塩基配列の

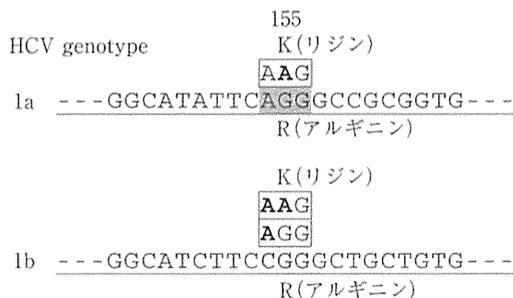


図2 HCV-NS3領域155番アミノ酸のR(アルギニン)からK(リジン)への変化への genotype による遺伝的障壁の違い

表3 インターフェロン治療効果と関連するウイルス因子

ウイルス遺伝子型 (genotype)
ウイルス量
1b 型の場合
ISDR
IRRDR
コアアミノ酸置換 (aa70, aa91)

相違があり、ウイルス増殖様式も異なることが想定されている。

3) 1b型における遺伝子変異

IFN 抵抗性の 1b 型では、IFN 単独療法において、HCV の NS5A 領域内の 40 アミノ酸領域がインターフェロン感受性領域 (interferon sensitivity determining region: ISDR) として報告され¹¹⁾、PEG-IFN+RBV 療法では、IFN/RBV 耐性決定領域 (interferon/ribavirin resistance-determining region: IRRDR)^{12,13)} やコア領域のアミノ酸置換が治療効果と密接に関連することが明らかになっている¹⁴⁾ (表 3)。また、PEG-IFN と RBV に DAA 製剤である TVR や SMV を併用する 3 剤併用療法においても、これらが治療効果と関連することが知られている。3 剤併用療法は PEG-IFN+RBV 療法と比較して高いウイルス排除率 (sustained viral response: SVR) が得られるため、その影響は限定されるが、治療効果予測因子として重要である。特に、3 剤併用療法が以前の治療効果と関連し、PEG-IFN+RBV 療法で治療中にいったんウイルスが検出感度以下に低下

するも治療後にウイルスが再出現した「再燃」例では、極めて高い治療効果が期待できる反面、PEG-IFN+RBV 療法で一度もウイルスが検出感度以下に低下しない「無効」例では治療効果は限定的である。したがって、3 剤併用療法でも PEG-IFN+RBV 治療効果を規定するウイルス因子が重要であることは自明である。

3. C 型肝炎治療における、宿主因子・ウイルス因子の意義と臨床応用

C 型肝炎治療において、IFN ベースの治療では治療効果規定因子として、宿主因子・ウイルス因子は重要であったが、DAA のみの治療では、その高い治療効果ゆえに治療効果規定因子としての重要性は低い。しかし一方、DAA はウイルス遺伝子もしくはタンパクに直接作用するため、genotype などのウイルス因子は治療法選択には不可欠である。genotype によっては治療効果がない薬剤があるばかりか、遺伝的障壁の相違から薬剤耐性変異獲得の可能性の難易に関与する。

さらに、C 型肝炎の治療目標は肝炎の沈静化と肝線維化進展抑制、肝癌抑止であり、これによる生活の質 (quality of life: QOL) 改善と生命予後の延長である¹⁵⁾。HCV 排除はこのための手段であるにすぎず、宿主因子・ウイルス因子は治療効果規定因子として重要であるが、肝線維化進展そして肝発癌予測に宿主因子が極めて重要であることも忘れてはならない。

■ 文 献

- 1) Kumada H, et al: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* **59**: 2083-2091, 2014.
- 2) Lawitz E, et al: Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* **368**: 1878-1887, 2013.
- 3) 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.
- 4) Thomas DL, et al: Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* **461**: 798-801, 2009.
- 5) Patin E, et al: Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology* **143**: 1244-1252, 2012.
- 6) Kumar V, et al: Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* **43**: 455-458, 2011.
- 7) Miki D, et al: Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet* **43**: 797-800, 2011.
- 8) 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, 2011.
- 9) 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. *日消誌* **106**: 485-492, 2009.
- 10) McCown MF, et al: GT-1a or GT-1b subtype-specific resistance profiles for hepatitis C virus inhibitors telaprevir and HCV-796. *Antimicrob Agents Chemother* **53**: 2129-2132, 2009.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Mackawa S, et al: Comprehensive analysis for viral elements and IL28B polymorphisms in response to peginterferon plus ribavirin therapy in HCV-1b infection. *Hepatology* **56**: 1611-1621, 2012.
- 14) Akuta N, et al: Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* **48**: 372-380, 2005.
- 15) 坂本 穰, 榎本信幸: C 型肝炎の治療目標. *Hepatology Practice*. C 型肝炎の診療を極める, p138-144, 文光堂, 2014.

DAA時代における インターフェロンの意義

坂本 稜 (山梨大学医学部内科学講座第一教室 (消化器内科) 准教授、肝疾患センター長)
榎本信幸 (山梨大学医学部内科学講座第一教室 (消化器内科) 教授)

Point

- インターフェロン(IFN)にはウイルス排除のみならず、肝発がん抑止効果や予後改善効果もある可能性が示唆されている。
- Genotype 1型のC型慢性肝炎に対してはテラプレビル(TVR)ないしはシメプレビル(SMV)を含めた3剤併用療法が行われ、70~90%の症例でウイルス排除がなされることから、より高い肝発がん抑止効果が期待されている。
- DAAのみの治療の問題点は薬剤耐性変異であり、DAA製剤による治療不成功により治療困難となる可能性があるため、DAA時代であってもIFNの意義は失われていないと考えられる。

C型肝炎に対する 抗ウイルス療法の現状

C型肝炎に対する治療目標は、C型肝炎ウイルス(HCV)の排除と、これに基づく炎症の沈静化と肝線維化の進展抑止、そして肝発がん抑止である。これまで、HCV排除を可能としたのはインターフェロン(IFN)を基本とした治療のみであったが、HCVに直接作用するdirect acting antivirals(DAA)の開発により状況は大きく変化した。すなわち、IFNなしのDAA単独投与による有効性が確認され、HCVのNS5Bポリメラーゼ阻害薬であるsofosbvir

(SOF)が米国で認可されたのをはじめに、NS3-4プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビル(ASV)とNS5A阻害薬であるダクラタスビル(DCV)の経口2剤投与のみの治療が2014年7月、わが国でも認可された。

IFNによる発がん抑制効果

IFNによりHCVが排除されると、肝炎が沈静化し肝線維化が改善することで、肝がんの発生率が低下することが報告されている。

Yoshidaらは、国内の多施設共同研究として行われた2,890人のIHIT

(Inhibition of Hepatocellular Carcinogenesis by Interferon Therapy) Studyの結果として、肝発がん関連因子は、男性、高齢者、肝線維化進展、IFNの治療がないこと、であると報告している。さらに、平均観察期間4.3年間の年間肝発がん率が、無治療群では、肝線維化F0/1、2、3、4別にそれぞれ0.45、1.99、5.34、7.88%であるのに対し、ウイルスの排除により0.11、0.10、1.29、0.49に低下することを報告している。すなわち、発がんリスクはIFNによるHCV排除により、0.19と約1/5に低下するとしている¹⁾。

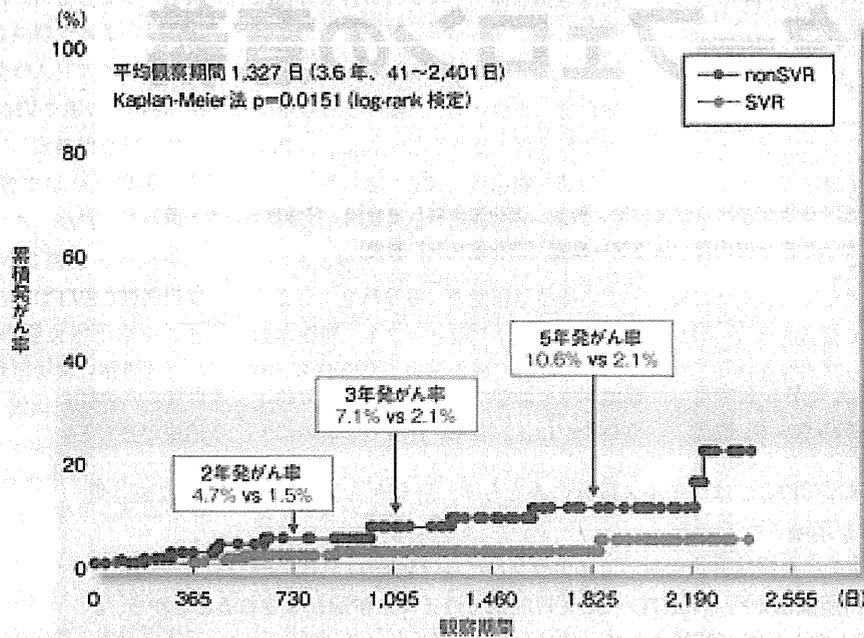


図1 PEG-IFN+RBV療法後の累積発がん率(山梨大学, n = 384)(文献4より引用)

一方、ウイルスが排除されなくとも、ALTの正常化(生化学的著効)により肝発がんリスクがウイルス排除例と同等に低下することが上述の報告でなされており、肝関連死亡の減少により予後改善効果もあることが報告されている。

Nishiguchiらは、C型肝炎患者に対する12~24カ月のIFN- α 治療の後、中央値4.9年間の観察の結果、肝発がん率がIFN投与で有意に低下したことを報告し、IFNにはウイルス排除のみならず肝発がん抑止効果や予後改善効果もある可能性も指摘している³⁾。

また、Cammaらは、肝硬変を含むC型肝炎患者4,614人のメタアナリシスの結果、IFN治療により発がんリスクは12.8%低下することを報告し、

この効果は生化学的著効例で顕著であると報告している³⁾。従って、IFN治療によるウイルス排除のみならず、肝機能正常化が肝発がん抑止効果をもたらすこと示している。

さらに、これまでペグインターフェロン(pegylated interferon: Peg-IFN)+リビリン(RBV)療法が行われており、これによる発がん抑止効果も示されている。われわれの検討では、平均3.6年間の観察で、Peg-IFN+RBV療法でsustained virological response (SVR)が得られた患者の10年累積発がん率は2.1%で、SVRが得られなかった場合の10.6%に比して有意に抑制されていた(図1)⁴⁾。そのうえ、現在はgenotype 1型のC型肝炎に対して

はテラプレビル(TVR)ないしはシメプレビル(SMV)を含めた3剤併用療法が行われ、70~90%の症例でウイルス排除がなされることから、より高い肝発がん抑止効果が期待されている。

DAA時代におけるIFNの意義

今後は、C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、ウイルス蛋白を直接標的とするSTAT-C(specific targeted antiviral therapy for hepatitis C)もしくはDAAとよばれる薬剤による治療が中心となることが予測される。これら薬剤は強い抗ウイルス効果とともに、安全な薬剤プロファイルをもちIFN特有の副作用がないため、高齢者

や肝線維化進展例でも安全に用いることが可能である。特にASVとDCVとの併用治療は、IFN不適格の未治療または不耐容患者またはIFNを含む治療法で無効のセログループ1のC型慢性肝炎またはC型肝硬変患者に対し認可され、高い治療効果が期待されている⁵⁾。さらに、これより強力なSOFも2015年秋には承認見込みである。

しかしDAAのみの治療の問題点は薬剤耐性変異であり、投与前からこれら薬剤に対する耐性変異が存在すると、薬剤感受性が劣るのみならず、他部位の耐性変異を獲得することで多剤耐性変異を誘導する。例えば第2世代のASV耐性のHCV-NS3領域のD168V変異はIFNと併用が認められている

SMVにも耐性となるし、NS5A-Y93H変異株へのDCV使用はL31M耐性を獲得し、高度耐性となる可能性がある⁶⁾。現在のところNS3耐性変異は薬剤の曝露がなくなると約1年で野生株への逆変異がみられることが知られているが、NS5A耐性は少なくとも数カ月以上場合によっては年余にわたり持続することが明らかになっている⁷⁾。従って、DAA製剤のみでの治療が不成功に終わった場合は、今後の治療が難渋する可能性があることに注意を払う必要がある。また、IFNそのものにも発がん抑制効果があるとの意見もあるが、一定の見解は得られていない。

今後、より有用性が高く安全性が高い治療法が開発される可能性が高い

が、上述のように肝発がん率は肝線維化の程度により0.45～7.88%と想定されることから、治療を待機すればするほど肝発がんの危険があることになる。また2014年時点ではDAAのみの治療は、セログループ1のIFN不応もしくは不耐容例に限られる。現時点ではセログループ2の症例やセログループ1のIFN可能な初回治療例はPeg-IFN + RBV + SMV治療が第一選択である。しかもC型肝炎治療の究極の目標である肝発がん抑制効果が、DAA製剤による治療がIFNと同等もしくは劣る可能性がある以上は、DAA時代であってもIFNの意義は失われていないと考えられる。

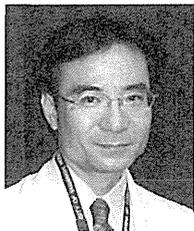
文献

- 1) 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: 174-81.
- 2) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani H, et al. Randomized trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.
- 3) Camma C, Ginuta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34: 593-602.
- 4) 坂本 稯, 榎本信幸. 線維化進展例に対する3剤併用療法. *医学のあゆみ* 2014; 249: 237-41.
- 5) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083.
- 6) Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol* 2012; 54: 352-4.
- 7) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol* 2012; 56: 646-56.

難治例の治療戦略

線維化進展例に対する3剤併用療法

Triple therapy with protease inhibitor in hepatitis C patients with severe fibrosis



坂本 穰(写真) 榎本信幸

Minoru SAKAMOTO¹ and Nobuyuki ENOMOTO²

山梨大学医学部附属病院肝疾患センター¹, 同第一内科²

◎ C型慢性肝炎の治療の最終目的は、肝線維化抑制、すなわち肝硬変への進行予防と肝発癌抑制による生命予後の改善である。このためにはC型肝炎ウイルス(HCV)を排除し、持続感染とこれに伴う慢性炎症を抑制することが必要であり、たとえ線維化進展例であってもウイルスを排除することが望ましい。現在使用可能となったシメプレビル(simeprevir: SMV)は安全性が高く、日本肝臓学会の治療ガイドラインでも、これを用いた3剤併用療法が第一選択として推奨されている。したがって、ペグインターフェロン(PEG-IFN)+リバビリン(RBV)療法が可能と思われる症例では、積極的にSMVを含む3剤併用療法を検討することが必要である。しかし、現在わが国では肝硬変に対する適応がないことや、ウイルス因子や宿主因子からみた治療効果予測も念頭におく必要がある。



ペグインターフェロン(PEG-IFN)、リバビリン(RBV)、シメプレビル(SMV)、フィブロスキャン、肝線維化

C型慢性肝炎の治療の最終目的は肝線維化抑制、すなわち肝硬変への進行予防と肝発癌抑制による生命予後の改善である。このためにはC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)を排除し、持続感染とこれに伴う慢性炎症を抑制することが必要である。しかし、HCVはいったん持続感染すると自然排除されることはまれであり、現在これを可能とするのはインターフェロン(interferon: IFN)を中心とした治療法のみであるが、その治療効果はかならずしも十分ではなく、副作用も多かった。しかし、治療法の進歩は著しく、HCVに直接作用する経口薬(direct acting antiviral agent: DAA)が開発され、2011年末からはNS3-4プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル(telaprevir: TVR)、2013年末からは副作用の少ない第二世代のシメプレビル(simeprevir: SMV)が使用可能となり、PEG-IFN、リバビリン(ribavi-

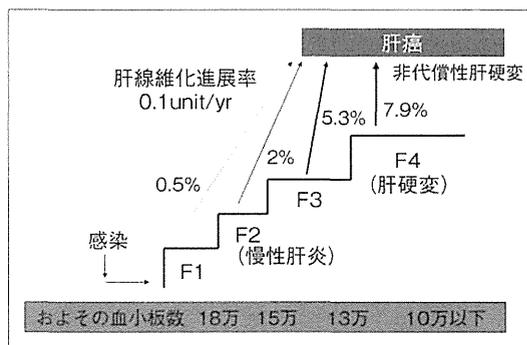


図1 C型肝炎の進展度と血小板数・発癌率

rin: RBV)と併用することで高い治療効果が得られている。一方、HCVを排除することができれば、肝発癌は抑制されることが明らかになっており¹⁾、C型肝炎の治療は究極的には肝発癌抑制のために行われる。

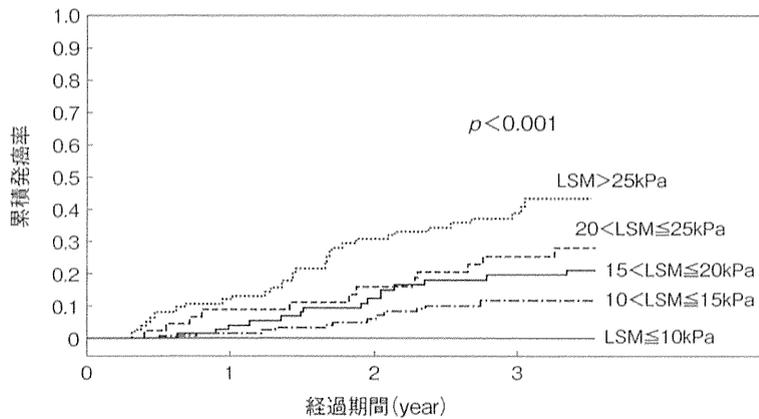


図2 FibroScan[®]による肝硬度と発癌率³⁾

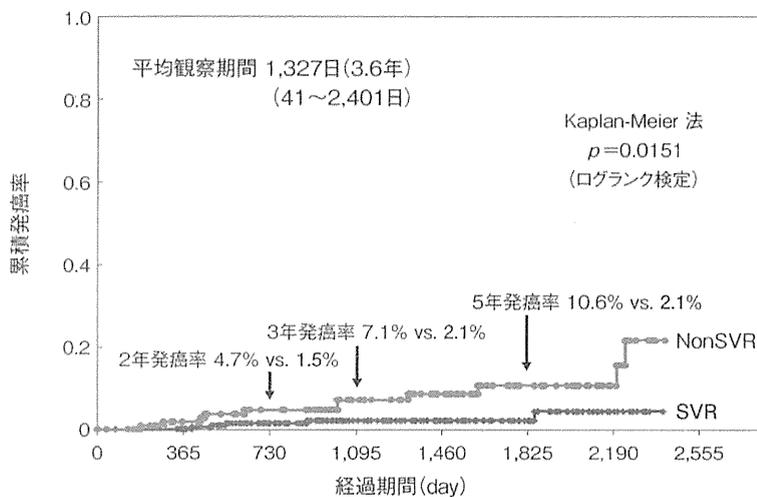


図3 PEG-IFN+RBV療法後の累積発癌率(山梨大学, $n=384$)

肝線維化と発癌リスク

線維化の進展していないC型慢性肝炎からの発癌は、F1では年率0.5%と低率であるが、肝線維化の進展に伴い、F2では2%、F3では5.3%、肝硬変であるF4に至っては7.9%と高率に発癌することが報告されている²⁾(図1)。一方、血小板数は肝線維化の代用マーカーとして頻用されている。これは肝線維化に伴い、門脈圧が亢進し脾機能が亢進することがもつとも大きい要因と考えられている。すなわち、血小板数は肝線維化が進行とともに減少し、F3では12万以下、F4では10万以下となり、血小板数が肝線維化の指標とともに発癌リスクの指標となる。

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。これは肝線維化と肝硬度が相関することにより肝硬度をせん断の伝達速度を超音波でとらえ、kPa(キロパスカル)という圧力単位で示すものである。著者のC型肝炎102例の検討では、肝生検組織を基準とするとcut off値はF2:7.6 kPa, F3:11.8 kPa, F4:16.3 kPaであった。Masuzakiらの検討ではこの数値が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 kPaでは約15%、15~20 kPaでは約20%、20~25 kPaでは約25%、25 kPa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³⁾(図2)。また、肝発癌のないC型肝炎を前向きに検討すると、FibroScan[®]による肝硬度

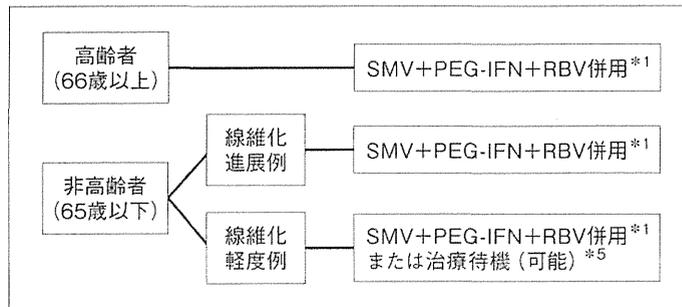


図 4 ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例の治療フローチャート(初回治療)^{*2,*3,*1}

*1: TVR+PEG-IFN+RBV 併用も使用可能(高齢者では TVR を 1,500 mg/day に減量して投与).

*2: IL28B 測定が可能であれば参考とする.

*3: 前治療が PEG-IFN(IFN) 単独治療の場合, あるいは PEG-IFN(IFN)+RBV 併用療法施行例で前治療歴不明の場合は, 初回治療の方針に従う.

*1: うつ症状合併では IFN-β+RBV 併用も考慮に入れる.

*5: ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN) 少量長期.

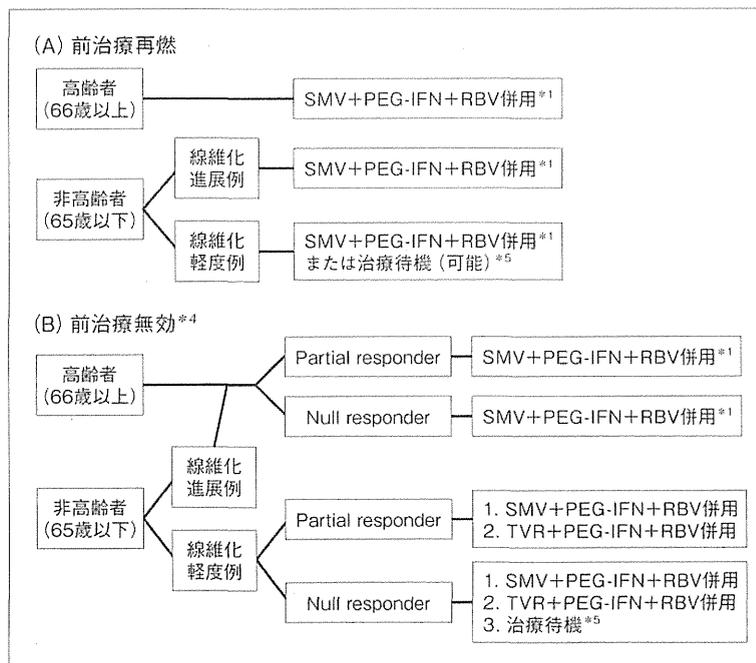


図 5 ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例の治療フローチャート(再治療)^{*2,*3}

*1: TVR+PEG-IFN+RBV 併用も使用可能(高齢者では TVR を 1,500 mg/day に減量して投与).

*2: 既治療は, 前治療に PEG-IFN(IFN)+RBV 併用療法を施行していることをさす.

*3: うつ症状合併では IFN-β+RBV 併用も考慮に入れる.

*4: 前治療でウイルス陰性を認めなかった症例(無効例)で, 12 週の HCV-RNA 減少量が不明な場合は null responder の方針に準じる.

*5: ALT 値異常例では肝庇護療法または PEG-IFN(IFN) 少量長期.

が多変量解析によっても有用な因子であることが判明した(図3).

線維化進展例に対するC型肝炎治療

慢性肝炎の線維化進展例は肝発癌の高危険群であるとともに、HCV持続感染による肝の慢性炎症は肝不全への危険も孕んでいる。したがって、線維化進展例でもHCVを排除する必要性は高い。しかし、線維化進展例は高齢者に多く、血小板数をはじめとする汎血球減少により薬剤投与量が限定されること、肝線維化進展例ではIFN抵抗性であること、致死的な副作用が問題となることから、積極的なウイルス排除はかならずしも推奨されてこなかった。とくにTVRは硬度貧血や腎機能障害が問題となり、安全性の問題から治療適応判断には慎重な姿勢が求められてきた。しかし、PEG-IFN+RBV+SMV 3剤併用療法はわが国の臨床試験で、安全面でもPEG-IFN+RBVと比較して副作用率が増加しなかったことが報告されている⁴⁾。したがって、日本肝臓学会から出されている、「C型肝炎治療ガイドライン(第2版)」(2013年11月)においても、高齢者(66歳以上)、非高齢者(65歳以下)を問わず、ゲノタイプ1の初回治療例、再治療例のいずれにおいても、3剤併用療法が第一選択として推奨されている(図4, 5)⁵⁾。

一方、ゲノタイプ2にはわが国でのSMVの保険適応がないため、PEG-IFN+RBVが第一選択となる。ただし、ゲノタイプ2に対するPEG-

IFN+RBV+TVRの臨床試験が行われ、近い将来認可される可能性が高い。

しかし、肝硬変例では安全性が確立していないことから、わが国ではTVR, SMVいずれも、PEG-IFN+RBV併用療法における保険適応はない。海外でも代償性肝硬変に対する治療の第一選択はPEG-IFN+RBV療法であり⁶⁾、代償性肝硬変497例に、PEG-IFN+RBV+TVR 3剤併用療法を行ったフランスの報告では、40%の症例に重篤な有害事象を認め、敗血症による死亡例もあったことが報告されている⁷⁾。

線維化進展例に対する今後の展望

現在わが国では、肝硬変に対するSMVの保険適応はないが、PEG-IFN+RBV+SMV 3剤併用療法はPEG-IFN+RBV療法と安全性面で劣ることはなく忍容性でも問題ないことが示されている。しかも、その強い抗ウイルス効果によりPEG-IFN+RBV療法よりも治療期間を短縮できる可能性や、IFNやRBVの投与量を減量することも可能と考えられ、慎重な適応判断のうえ、使用可能とも考えられる。

また、3剤併用療法の治療効果はPEG-IFN+RBV療法と関連し、PEG-IFN+RBV 2剤併用療法での再燃・部分著効例は3剤併用療法でも治療効果が高いが、2剤無効症例は3剤併用療法でも治療効果が低い。したがってPEG-IFN+RBV療法の治療効果を、ウイルス因子であるISDR⁸⁾/

サイド
メモ
1

ISDR/IRRDR

ISDR(interferon sensitivity determining region)は、IFN単独療法の治療効果と関連するHCVの非構造領域NS5A中の25アミノ酸として見出された。すなわち、この領域内のアミノ酸が野生株と比較して変異が多ければ治療効果が高く、とくにPEG-IFN+RBV療法ではこの領域内に2個以上の変異があれば治療効果が高い。また、IRRDR(interferon/ribavirin resistance determining region)はISDRよりも3'側に存在する領域で、PEG-IFN+RBV療法においてISDRと同様治療効果を密接に関連する。

サイド
メモ
2

IL28B遺伝子

IFNの治療効果と関連する宿主因子としてヒト遺伝子の約90万カ所の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)が検討され、19番染色体のIL28B遺伝子近傍に、治療無効に強く関連するSNPが同定された。代表的なSNPであるrs8099917がマイナーアレル(TGあるいはGG)をもつ患者群は、メジャーアレル(TT)をもつ群に比べ有意にPEG-IFN/RBV併用療法が無効であることが報告された。同様の報告がアメリカ・ヨーロッパ・わが国からほぼ同時に報告され、確固たる事実と認められた。

IRRDR^{9,10)}(「サイドメモ1」参照), コアアミノ酸変異¹¹⁾や, 宿主因子である IL28B¹²⁾(「サイドメモ2」参照)より推定し, 3剤併用療法の治療効果を予測することも重要である。すなわち, IFN に感受性が高ければ, 薬剤投与量や治療期間の調整を行うことで安全に3剤併用療法を行うことが可能と考えられるからである。

文献

- 1) Cardoso, A. C. et al. : *J. Hepatol.*, **52** : 652-657, 2010.
- 2) Yoshida, H. et al. : *Ann. Intern. Med.*, **131** : 174-181,

- 1999.
- 3) Masuzaki, R. et al. : *Hepatology*, **49** : 1954-1961, 2009.
- 4) 林 紀夫・他 : 肝臓, **54**(Suppl.1) : A24, 2013.
- 5) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会(編) : C型肝炎治療ガイドライン(第2版), 2013.
- 6) Abergel, A. et al. : *J. Viral Hepat.*, **13** : 811-820, 2006.
- 7) Hézode, C. et al. : *J. Hepatol.*, **59** : 434-441, 2013.
- 8) Enomoto, N. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **334** : 77-81, 1996.
- 9) El-Shamy, A. et al. : *Hepatology*, **48** : 38-47, 2008.
- 10) Maekawa, S. et al. : *Hepatology*, **56** : 1611-1621, 2012.
- 11) Akuta, N. et al. : *Hepatology*, **52** : 421-429, 2010.
- 12) Tanaka, Y. et al. : *Nat. Genet.*, **41** : 1105-1109, 2009.

* * *

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂本穰、 榎本信幸	C型肝炎の治療目標	榎本信幸、竹原徹郎、持田智	HEPATOLOGY PRACTICE C型肝炎の診療を極める	文光堂	東京	2014	138-144
坂本穰、 榎本信幸	C型慢性肝炎、肝硬変	門脇孝ほか監修、五十嵐隆ほか責任編集	診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー社	大阪	2014	290-296
坂本穰、 榎本信幸	DAA 併用療法 (IFN based regimen)	熊田博光、茶山一彰、豊田成司	C型肝炎治療～DAAsで広がる治療対象～	医薬ジャーナル社	大阪	2014	89-107

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tatsumi A, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Enomoto N.	Liver Stiffness Measurement for Risk Assessment of Hepatocellular Carcinoma.	Hepatol Res	Article first published online : 20 OCT 2014, DOI: 10.1111/hepr.12377		
Miura M, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Tatsumi A, Takano S, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Enomoto N.	Deep sequencing analysis of variants resistant to the NS5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1 in hepatitis C virus infection.	Hepatol Res	Article first published online : 10 APR 2014, DOI: 10.1111/hepr.12316		

Komatsu N, Motosugi U, Maekawa S, Shindo K, <u>Sakamoto M</u> , Sato M, Tatsumi A, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Fukasawa M, Uetake T, Ohtaka M, Sato T, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Ichikawa T, Araki T, Enomoto N.	Hepatocellular carcinoma risk assessment using gadoxetic acid-enhanced hepatocyte phase magnetic resonance imaging.	Hepatol Res	44	1339-1346	2014
<u>坂本穰</u> 、榎本信幸	C型肝炎治療における宿主因子とウイルス因子	日本臨床	73 (2)	208-212	2015
<u>坂本穰</u> 、榎本信幸	DAA時代におけるインターフェロンの意義	Mebio	31	61-63	2014
<u>坂本穰</u> 、榎本信幸	線維化進展例に対する3剤併用療法	医学のあゆみ	249 (3)	237-241	2014

V. 班会議プログラム

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業

職域におけるウイルス性肝炎患者に対する望ましい配慮及び地域を包括した就労支援の在り方に関する研究 (H26-肝政-一般-002)

平成 26 年度 第 1 回班会議 プログラム

日程： 2014 年 6 月 2 日 (月) 15 : 00 から 17 : 30

会場： アルカディア市ヶ谷 (東京都千代田区九段北) 7F 琴平

14 : 40 開場、受付、15 : 00 開催

15 : 00~15 : 05

開会の挨拶

渡辺 哲 (東海大学医学部基盤診療学系 公衆衛生学教授)

15 : 05~15 : 10

来賓挨拶

15 : 10~15 : 20

1. 「職域におけるウイルス性肝炎患者に対する望ましい配慮及び地域を包括した就労支援の在り方に関する研究の計画について」

渡辺 哲 (東海大学医学部基盤診療学系 公衆衛生学教授)

質疑応答

15 : 20~15 : 45

2. 平成 25 年度肝炎患者の就労に関する総合支援モデル事業実施施設からの報告

各施設 5 分程度の発表を予定

- ① 金沢大学附属病院
- ② 岡山大学病院
- ③ 香川大学医学部附属病院
- ④ 鹿児島大学医学部歯学部附属病院
- ⑤ はばたき福祉事業団

15 : 45~15 : 55

3. 「職域におけるウイルス性肝炎患者に対する望ましい配慮及び地域を包括した就労支援の在り方に関する研究の今年度の計画について」

古屋博行 (東海大学医学部基盤診療学系 公衆衛生学)

15 : 55～16 : 10

3. 「産業医を対象とした就業配慮及び保健指導による肝機能改善に関するエビデンスの構築」

堀江正知（産業医科大学・産業生態科学研究所 産業保健管理学）

質疑応答（5分）を含む

16 : 10～16 : 25

4. 「山梨大学医学部附属病院肝疾患センターのこれまでの取り組みと就労支援に向けて」

坂本 謙（山梨大学医学部附属病院 肝疾患センター センター長）

質疑応答（5分）を含む

16 : 25～16 : 40

5. 「群馬大学医学部附属病院肝疾患センターのこれまでの取り組みと就労支援に向けて」

柿崎 暁（群馬大学医学部附属病院 第一内科・肝疾患センター 副センター長）

質疑応答（5分）を含む

16 : 40～16 : 50 休憩

16 : 50～17 : 25

総合討論

17 : 25

閉会の辞

渡辺 哲（東海大学医学部基盤診療学系 公衆衛生学教授）

第一回班會議出席予定者

【来賓】

大座 紀子 (厚生労働省 肝炎対策推進室 室長補佐)
久永 拓郎 (厚生労働省 肝炎対策推進室 肝炎対策専門官)

【東海大学 基盤診療学系公衆衛生学】

渡辺 哲
立道 昌幸
古屋 博行
内田 敦子 (患者支援センター総合相談室)
松本 晃一 (伊勢原研究支援課)
作山 亜紀子

【産業医科大学 産業生態科学研究所産業保健管理学研究室】

堀江 正知
川波 祥子
濱本 貴史
中川 知
田中 貴浩
永野 千景 (クボタ筑波工場)
川瀬 洋平 (三菱化学本社)

【山梨大学医学部附属病院 肝疾患センター】

坂本 穰

【群馬大学医学部附属病院 肝疾患センター】

柿崎 暁
堀口 昇男

【研究協力者】

金沢大学附属病院

島上 哲朗 (消化器内科 助教)
寺尾 由香里 (肝疾患就労支援事業相談員)
堀井 里和 (肝疾患拠点病院 特任助教)

岡山大学病院

池田 房雄 (消化器内科 助教)
笠原 郁子 (医事課 医療ソーシャルワーカー)
小山 道弘 (医事課 地域支援担当 総括主査)

愛媛大学医学部附属病院

日浅 陽一 (肝疾患診療相談センター 教授・センター長)
徳本 良雄 (肝疾患診療相談センター 副センター長)

鹿児島大学医学部歯学部附属病院

玉井 努 (肝疾患相談センター 特任講師)

香川大学医学部附属病院

前川 豊弘 (医事課地域連携室 専門員)
長内 恵里 (医事課地域連携室 ソーシャルワーカー)

札幌医科大学附属病院

姉齒 麻未 (肝疾患相談センター 相談員)

社福) はばたき福祉事業団

柿沼 章子 (事務局長)

東京肝臓友の会

米澤 敦子 (事務局長)

【オブザーバー】

田中 陽香 (みずほ情報総研株式会社)
志岐 直美 (みずほ情報総研株式会社)