

C型肝炎再発に関する研究

担当責任者 前原 喜彦 九州大学大学院医学研究院 教授

A．研究目的

C型肝炎ウイルス性非代償性肝硬変に対する究極の治療として肝移植が普及したが、肝移植後の成績を大きく左右するのがC型肝炎再発の問題であり、有効な治療がなされない場合、移植後5年で約20-30%の症例が肝硬変にまで至ると報告されている。また、従来のインターフェロン療法によるウイルス学的著効（SVR）率は42%に過ぎない。しかしながら、2013年以降、Direct acting agentとよばれるHCVに直接作用する新規治療薬開発（テラプレビル、シメプレビル）が開発され、非肝移植症例には広く使用されるようになった。一方肝移植後のC型肝炎再発に於いては、それら薬剤による高いSVR率が期待されるものの、一方で免疫抑制剤血中濃度の不安定化、高度貧血や腎機能障害、変異耐性ウイルス株の出現、インターフェロン関連グラフト機能障害等の問題を発症することが示唆されている。学会などに於いては、単独施設経験として数例あるいは十数例程度の経験として、それらDAAを用いた治療の有効性や副作用などの報告がなされているが、症例数が限られており、標準的治療として確立されるには至っていない。今後も次々に登場するDAAを用いて、肝移植後の有効かつ安全なC型肝炎再発に対する治療を行うために、全国の80%肝移植症例をカバーする多施設共同研究組織を形成し、病態の解明と臨床試験を通じた治療の標準化を目指す。

B．研究方法

研究代表者および分担者所属施設から、C型肝炎に対してDAA（テラプレビル（TVR）、シメプレビル（SMV））を用いた肝移植症例の臨床データを、参加各施設から研究代表者施設に回収、データベースを作成し、その有効性および安全性に関する統計学的解析を行う。いずれもペグインターフェロン・リバビリンを併用する治療法であるが、ペグインターフェロンの種類（2aあるいは2b）や量に関する制限は設けない。またDAAの推奨用量としてはTVRが2250mg/日、SMVが100mg/日であるが、副作用などに応じて調整することを可能とする。治療期間は原則24週とする。

（倫理面への配慮）

本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。試験に携わる関係者は被験者の個人情報保

護に最大限の努力ををらう。試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提出する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードまたはデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

C．研究結果

研究代表者および分担者所属施設から、肝移植後C型肝炎に対してHCVのNS3領域に対するDAAを用いて治療を行った102例の症例が登録された。内訳はTVR使用例が32例、SMV使用例が70例であった。そのうち現時点では77例に於いて治療が終了しており、24例は治療中であった。患者背景としてはTVR群（n=32）およびSMV群（n=70）それぞれで、患者年齢（59.5±5.9歳 vs. 61.4±6.8歳、p=0.180）、性別（男性：65.6% vs. 48.6%、p=0.108）、グラフト種類（左葉：34.4% vs. 47.1%、p=0.227）、IL28B（TT：74.0% vs. 70.0%、p=0.697）、治療前Hb（12.2±2.3g/dl vs. 11.9±1.7g/dl、p=0.401）、治療前eGFR（64.9±14.7 vs. 63.2±19.8、p=0.681）には有意差を認めなかった。免疫抑制剤に関してはTVR群はすべてサイクロスポリン（CsA）であったのに対し、SMV群ではCsA使用は41.2%であり68.8%の症例ではタクロリムス（Tac）が使用された（p<0.001）。またインターフェロン製剤としてはTVR群では全例ペグインターフェロン2bであったが、SMV群では33.4%の症例でペグインターフェロン2aが使用された（p=0.003）。ペグインターフェロンの量はTVR群、SMV群それぞれ89±22mcg/週および108±42mcg/週でありSMV群で有意に多量であった（p=0.024）。TVR症例に於いては全症例にてTVR1500mg/日と減量にて使用されていた。またSMV症例では全例100mg/dayと標準用量が投与されていた。TVR群およびSMV群の累積HCV-RNA陰性化率はそれぞれ12週で93.8%および82.9%、24週で93.8%および84.3%であり有意差は認めな

った ($p=0.2215$)。またSVR率はTVRにて67.7%、SMVでは54.0%であった (全体として59.2%)。有害事象に関しては、TVR,SMV群いずれも治療もよる症例はなかった。TVR群ではSMV群に比し有意に高度貧血による輸血率が高率 (40.6% vs. 11.4%、 $p<0.001$) であった。TVR群ではその他にInterferon mediated graft dysfunction (IGD、 $n=4$)、倦怠感 ($n=5$)、門脈血栓($n=1$)、肺炎($n=1$)を認め、SMV群ではIGD ($n=7$)、うつ症状($n=2$)、網膜症($n=2$)、眼底出血($n=1$)、間質性肺炎($n=1$)、発熱 ($n=1$)、口内炎($n=1$)、咽頭痛($n=1$)を認めた。IGD症例のうち、9例ではSVRが達成されたが、ステロイドなどの治療に伴いHCVの再燃を認めた。

D . 考察

現在までに得られた成果の重要なポイントは、1) DAA (TVR、SMV) を併用したペグインターフェロン・リバビリン治療ではHCVRNA陰性化率は90%近く高率であるにも関わらずSVR率が59.2%に留まったこと、2) インターフェロン併用の治療であるため、Interferon mediated graft dysfunctionという拒絶反応類縁疾患を10%程度の症例に発症すること、3) TVRはSMVよりも輸血が必要な高度貧血など重度の副作用が発生しやすい、という点に集約できる。IL28BがT/Tである症例が70%以上であり、90%近い症例で一度はHCVRNA陰性化が得られるにも関わらず、SVR率が低い要因としては、TVR/SMV併用でも免疫抑制下では完全にウイルスを排除するには12wのDAAあるいは12wのペグインターフェロン・リバビリンによる地固めでは十分でない可能性がある。しかしながら、DAA投与の延長は特にTVRでは高度貧血などの不耐性副作用の発症を惹起すると考えられ、またインターフェロン治療期間の延長はIGDをはじめとするインターフェロン関連の薬剤性障害を発症するリスクも高める可能性があり、いずれも慎重であるべきである。すなわち、免疫制御下にある肝移植後に於いては次世代のインターフェロンフリーのDAAがより適している可能性が高い。ただし、SMVを用いた治療後に不応 (NR) あるいは再発 (TR) となった症例ではHCVウイルスのNS3領域に変異を来している可能性が高く、NS3およびNS5Aに対するDAAを併用する今後の治療では注意が必要である。

E . 結論

多施設共同研究の結果から、肝移植後 C 型肝炎再発に対して行われた TVR および SMV 併用の 3 剤併用療法により、従来のペグインターフェロン・リバビリン療法 (SVR 率:30-40%) に比し SVR 率は

約 60%と改善したが、約 90%の VR 率からすると不十分な結果であった。今後は NS5A あるいは NS5B に対する次世代の DAA を肝移植後 C 型肝炎に適応し、より有効な治療を行う予定である。

F . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし