

最新のトピックス

Direct Acting Antiviral (DAA) の登場で変化を遂げたC型肝炎治療

- 1) 信州大学医学部内科学第二教室消化器内科
- 2) 信州大学次世代医療研究センター

杉浦 亜弓¹⁾ 城下 智¹⁾²⁾ 梅村 武司¹⁾²⁾

I はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus:HCV) は国内に約130~150万人の感染者が存在しており, 感染が持続することで線維化が進行し, 肝硬変, 更には肝細胞癌発症に至る¹⁾。従来, インターフェロン (interferon:IFN) による抗ウイルス療法が施行されてきたが, 24週から72週の投与でウイルス学的著効 (sustained virological response:SVR) 率は40~80%と満足いく結果ではなく, 副作用も多いため使用出来る患者さんも限定されていた。2014年に登場した Direct Acting Antiviral (DAA) は経口内服薬であり, IFNフリーの画期的な治療法である (図1)。副作用が少なく認容性が高く, 100%に近いSVR率が得られる。本稿では, C型肝炎治療の変遷, 抗ウイルス療法の現況と今後の課題について述べる。

II C型肝炎治療の変遷

HCVは1989年に米国のChooらによって発見され

た。わが国では1992年からIFNの治療が開始され, 更にIFN単独からリバビリン (ribavirin:RBV) 併用, 更にはペグインターフェロン (pegylated interferon:Peg-IFN) とRBVの併用が標準的治療となった。2011年にプロテアーゼ阻害薬+Peg-IFN+RBVの3剤併用療法が承認され, 2014年7月に最初のIFNフリーDAAであるダクラタスビル/アスナプレビル (DCV/ASV) が国内承認となり, 従来治療困難であったIFN不適格例やIFN無効例に対する治療が可能となった。2015年6月に認可されたレジパスビル/ソホスブビル (LDV/SOF) は国内試験で100%と高いSVR率であり, 副作用もほとんど認めなかった。ここまですを当科より報告させて頂いた²⁾。

次にパリタプレビル/オムビタスビル/リトナビル (OMB/PTR/r) が承認された。こちらも高いSVR率であったが, Ca拮抗薬との相互作用があるため, 高血圧症を合併していることが多い高齢者での使用が困難なことが多く, 現在はガイドラインから外れている。次はエルバスビル/グラゾプレビル (ERB/GRZ) が

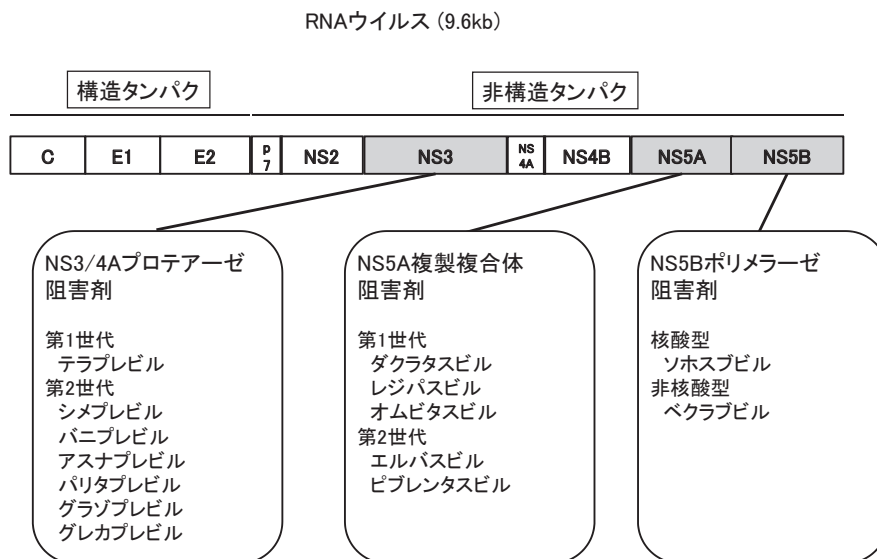


図1 HCVの構造とDAA製剤

DAA	作用部位	Genotype	治療期間	SVR率 (GT1：国内臨床試験)	特徴
LDV/SOF	NS5A NS5B	1, 2 型	12週間	100 %	重度の腎機能障害患者では禁忌。 GT 2 型でも使用可能となった。
ERB+GRZ	NS5A NS3/4A	1 型	12週間	97.8 %	透析中の患者でも使用可能。 安全性が高い。
GLE/PIB	NS5A NS3/4A	1～6 型 (主要な型 全て)	慢性肝炎(GT1, 2) 8 週間 肝硬変 12週間	99.1 %	透析中の患者でも使用可能。 DAA 再治療でも93.9 %のSVR率。

図2 現在本邦で使用されている主なDAA製剤とその特徴

承認された。今まで治療が困難であった透析患者さんにも投与可能となり、C型肝炎治療の幅が広がった。また相互作用薬もほとんどなく、安全性の高さも支持される。2018年に入るとウイルスの型を問わないパンジェノタイプのグレカプレビル/ピブレンタスビル(GLE/PIB)が登場した。更にGLE/PIBは慢性肝炎であれば、治療期間が最短の8週間で治療することが出来るようになった(図2)。SVR率も高く、C型肝炎は治すことが出来る時代へと変化している。

III 今後の課題

国内では非代償性肝硬変(Child BおよびC)に対するDAA治療は安全性が確認されておらず、現在禁忌となっている。SVR後にはウイルスによる炎症が排除されるためか、血液検査にてアルブミンの上昇を認めることが多い。肝予備能の改善に繋がり、予後の改善が見込まれるため、今後適応が拡大することに期待される。

IFNによるSVR後の発癌に関しては、SVR後5年・10年の発癌率がそれぞれ2.3~8.8%、3.1~11.1%と報告されており³⁾、ウイルスが排除されても発癌リスクの高い状態が残存することが示唆される。また種々のリスク因子も報告されており、高齢・男性・飲酒・肝脂肪化・糖尿病などが報告されており、特に注意が必要である。そのためSVR後であっても肝スクリーニング検査は必要であり、血液検査や腹部超音波検査などを定期的に行うことが重要である。

今回当科での研究において、肝細胞癌の既往がある症例ではDAAのSVR率が低下することを報告した⁴⁾。肝細胞癌の既往がある症例では、線維化が進展している症例が多いことがわかった。また肝細胞癌既往無群

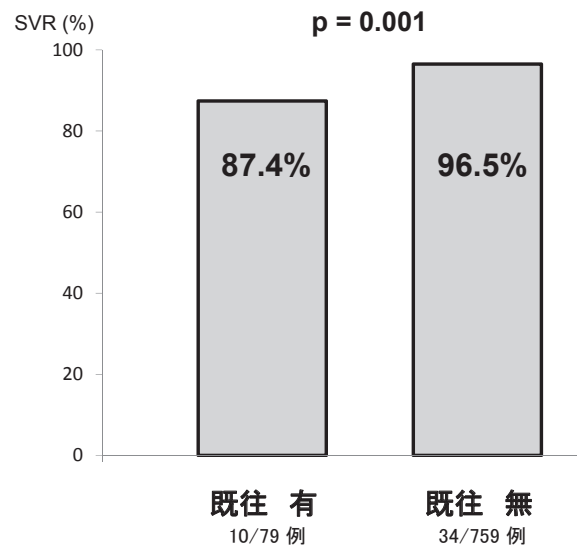


図3 肝細胞癌の既往の有無におけるSVR率の比較

	Multivariate Odds ratio (95 % CI)	p value
アルブミン値<4.0 g/dL	2.35 (0.95 - 5.77)	0.06
血小板値<15.2万/ μ L	2.50 (0.93 - 6.70)	0.06
肝細胞癌の既往	3.56 (1.32 - 9.57)	0.01

図4 DAA治療でのNon-SVRにおける多変量解析

ではSVR率96.5%であるのに対し、既往有群では87.4%と有意に低かった(p=0.001)(図3)。更にこの肝細胞癌の既往は多変量解析にて、線維化とは別に独立した因子であることが示唆された(オッズ比: 3.56, 95%信頼区間: 1.32~9.57, p<0.001)(図4)。このことから、発癌する前に早期にDAAにて治療介入することが重要であると言える。

IV おわりに

ここ数年で、C型肝炎の治療は劇的に変化したと言われている。当院での研修医時代、IFN治療で週1回通院し、副作用に悩んでいた方がいたことを覚えている。その後第2内科に入局させて頂いた頃に、プロ

テアーゼ阻害薬が登場し、現在ではDAAでほとんどの症例が副作用もなく、SVRを得ることが出来るようになった。非代償性肝硬変症例や、SVR後の発癌など今後の課題も残されているが、適応のある症例には早期にDAAにて治療介入することが望まれる。

文 献

- 1) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH, et al.: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12: 671-675, 1990
 - 2) 梅村武司: C型肝炎の新規治療法. *信州医誌* 63: 367-374, 2015
 - 3) Hiramatsu N, Oze T, Takehara T: Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy. *Hepato Res* 45: 152-161, 2015
 - 4) Sugiura A, Joshita S, Umemura T, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T, Matsumoto A, Igarashi K, Usami Y, Wada S, Mori H, Shibata S, Yoshizawa K, Morita S, Furuta K, Kamijo A, Iijima A, Kako S, Maruyama A, Kobayashi M, Komatsu M, Matsumura M, Miyabayashi C, Ichijo T, Takeuchi A, Koike Y, Gibo Y, Tsukadaira T, Inada H, Kiyosawa K, Tanaka E: Past history of hepatocellular carcinoma is an independent risk factor of treatment failure in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antivirals. *J Viral Hepat* 2018 (in press)
-