



2023年7月31日放送

「C型肝炎治療ガイドライン」

大阪ろうさい病院 副院長 平松 直樹

はじめに

今日は、約30年前に発見されたC型肝炎ウイルスによる肝炎、C型肝炎の治療について、私もその作成に関わっております日本肝臓学会のC型肝炎治療ガイドラインを概説します。

はじめに、わが国におけるC型肝炎治療の歴史についてお話します。1992年に、注射剤であるインターフェロン単独療法に始まり、その後、経口剤のリバビリン併用、さらには、2004年より徐放剤のペグインターフェロンとリバビリンの併用が標準的な抗ウイルス療法の時代が長く続きました。しかし、難治性であるGenotype1型で、なおかつウイルス量が多い高ウイルス量症例では、こうした治療では、工夫してもせいぜい60%の著効率であり、多彩な副作用がありました。

こうしたなかで、近年、経口剤である直接作用型抗ウイルス剤（以下DAAと略します）の開発が進み、2011年にテラプレビル、2013年にシメプレビルがそれぞれ保険認可され、ペグインターフェロンとリバビリンとの3剤併用が行われようになりました。そして2014年には、ついにIFNフリーのDAA併用、ダクラタスビル/アスナプレビルによる抗ウイルス治療が、世界に先駆けて日本で初めて製造販売承認がなされ、DAA治療の幕開けとなり、その後長足の進歩を遂げています。

C型肝炎の治療対象とDAA治療

それでは、C型肝炎治療ガイドラインについてご説明します。

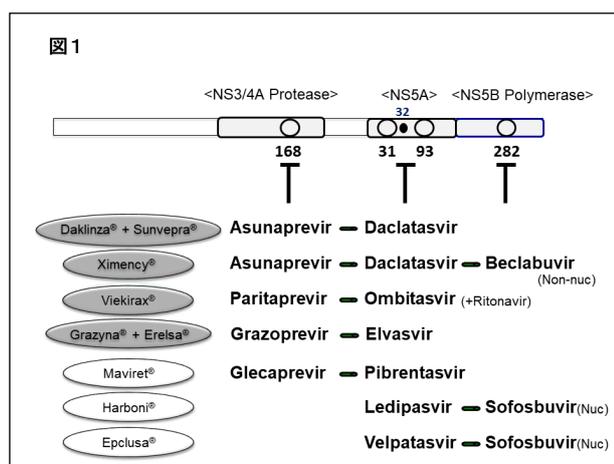
まず、C型肝炎の治療対象ですが、ガイドラインでは、従来、“ALT 30U/L超あるいは血小板15万/ μ L未満のいずれかを満たしている症例”を治療対象としていました。しかし、副作用がほとんどなく100%近い著効率を有するIFNフリー治療の登場を受けて、2015年の第4版より、年齢、ALT値、血小板数にかかわらず、“非代償性肝硬変を含むすべてのC型肝炎症例が抗ウイルス療法の治療対象”となりました。とくに、高齢者、線維化進展例などの

高発癌リスク群では早期に抗ウイルス療法を行うことが推奨されています。

次に、C型肝炎に対する DAA 治療について、まず、DAA 治療の薬剤耐性変異のお話をします。IFN フリー DAA 治療は、一般に副作用が非常に少なく、治療効果が高い治療法ですが、DAA がウイルスの特定の部位に作用するために、治療前から作用部位に変異をおこしているウイルス、遺伝子多型と言いますが、この遺伝子多型を有する症例では、一般に DAA の治療効果は低下します。

DAA が関係する遺伝子多型は、NS5A 領域が最も多く、Y93 変異が約 15%、L31 変異が約 5%、合わせて約 20%です。

これまでに日本で認可された Genotype1 型に対する治療法は 7 つありますが、いずれも DAA 薬剤 2 種類を組み合わせたものです(図 1)。すべての DAA はその作用部位、NS3/4A プロテアーゼ領域、NS5A 領域、NS5B ポリメラーゼ領域によって 3 群に大別されますが、いずれの治療法にも NS5A 領域に対する薬剤(NS5A 阻害剤)が含まれており、この NS5A 阻害剤が治療効果への Key Drug となります。



治療前に遺伝子多型を有さないウイルスにおいても、DAA 治療でウイルス排除に失敗すると、多くの場合、使用した DAA の作用部位に薬剤耐性変異がおこります。プロテアーゼ阻害剤では NS3/4A 領域の D168 変異、NS5A 阻害剤では Y93/L31 変異、ポリメラーゼ阻害剤では S282 変異が、治療の失敗により惹起される可能性がある主な耐性変異部位であり、このうち NS5A 領域の Y93/L31 変異の多くは治療後 2 年以上存続することがわかっています。

また、NS5A 阻害剤を含む DAA 治療不成功例では、約 5%に NS5A 領域の 32 番目のアミノ酸であるプロリンが欠失する、いわゆる P32 欠失変異が出現し、極めて難治性であることがわかっています。

DAA 治療の実際

こうした HCV の遺伝子多型あるいは変異を踏まえて、DAA 治療の実際についてお話します。

Genotype1 型に対する第 1 世代 DAA 治療では、治療前の NS5A 領域の Y93/L31 変異によって治療効果が減弱し、治療前の変異測定が強く推奨されていましたが、第 2 世代 DAA 治療である、ソホスブビル/レジパスビル併用あるいはグレカプレビル/ピブレンタスビル併用(以下、GP と略します)では、こうした変異に対しても著効率はほぼ 100%

です。また、後に、ソホスブビル/レジパスビル併用よりも抗ウイルス活性が強いソホスブビル/ベルパタスビル併用にも適応が追加されました。

この結果、ガイドラインで策定されたC型慢性肝炎・代償性肝硬変の治療方針は、初回治療例あるいはDAAを含む治療歴のない症例に対する再治療では、シンプルに、Genotype1型・2型のいずれにおいても、ソホスブビル/レジパスビル併用、GP ならびにソホスブビル/ベルパタスビル併用が推奨されています(図2)。GPは慢性肝炎では8週投与、代償性肝硬変では12週投与である。治療前の変異測定は必要ありません。

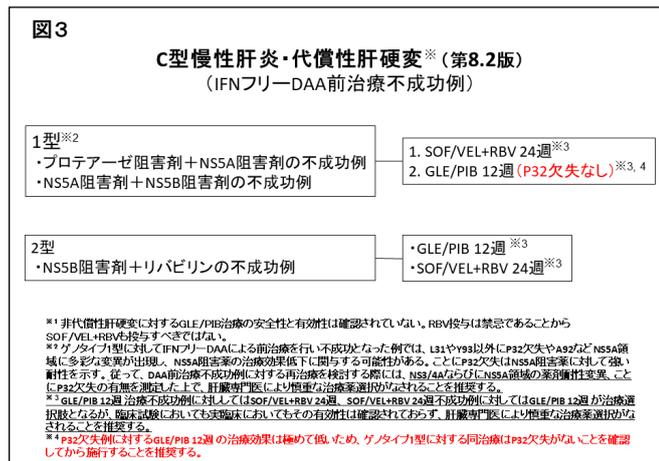
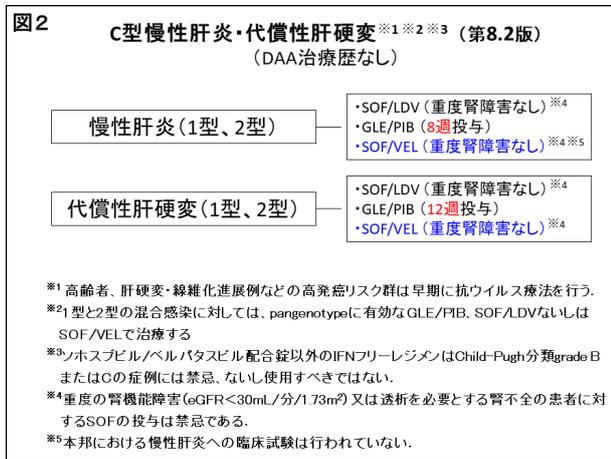
一方、DAAを含む治療歴のある症例に対する再治療では(図3)、まず、Genotype1型あるいはGenotype2型に対するプロテアーゼ阻害剤とPeg-IFN/リバビリンとの併用療法の治療不成功例では、プロテアーゼ領域の耐性変異の存在が考えられるため、プロテアーゼ阻害剤を含まないソホスブビル/レジパスビル併用、ソホスブビル/ベルパタスビル併用あるいはプロテアーゼ領域のアミノ酸変異に影響を受けないGPが推奨されています。

そして、IFNフリーのDAA治療の治療不成功例では、Genotype1型に対するプロテアーゼ阻害剤/NS5A阻害剤併用療法の治療不成功例では、ソホスブビル/レジパスビル併用の著効率は6~7割まで低下しますが、より抗ウイルス活性の高いGPの国内第3相試験での著効率は93%と高率でした。

また、同じソホスブビル併用でも、ソホスブビル/ベルパタスビル+リバビリン(24週投与)の国内第3相試験では、40例中39例(98%)に著効が得られました。

以上より、こうした症例では、GP(12週投与)、あるいはソホスブビル/ベルパタスビル+リバビリン(24週投与)による再治療が推奨されています。

ただし、P32欠失例では、ソホスブビル/ベルパタスビル+リバビリン併用では90%以上の著効率が報告されていますが、GPの治療効果は極めて低いため、Genotype1型症例



に対する GP による再治療の際には P32 欠失がないことを確認してから施行することが推奨されています。

肝臓学会ガイドラインでは、こうしたプロテアーゼ阻害剤/NS5A 阻害剤併用治療の治療不成功例で、薬剤耐性変異が惹起されている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の適応判断ならびに治療方針は、肝臓専門医によって検討されるべきとしています。

一方、Genotype2 型に対するソホスブビル+リバビリン併用の治療不成功例に対しては、国内第 3 相試験において、GP (12 週投与) ならびにソホスブビル/ベルパタスビル+リバビリン併用 (24 週投与) で 90%以上の著効が達成され、ガイドラインにおいて推奨されています。

非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法

次に、非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法のお話をします(図 4)。非代償性肝硬変に対しては、ソホスブビル/ベルパタスビル 12 週投与が唯一の抗ウイルス治療薬であり、学会ガイドラインでも治療の選択肢としています。

AMED 研究班の発表では、非代償性肝硬変症例 82 例に対する同剤の著効率は 90%であり、ウイルス排除例では CP 分類 grade の改善を認めたことが報告されています(表 1)。

ただし、元来、非代償性肝硬変は様々な重篤な合併症をともなった肝病変が非常に進行した状態であり、その治療の遂行には十分な注意が必要です。また、ソホスブビルは腎排泄であるため、重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m²) または透析を必要とする慢性腎不全の患者に対しては禁忌であることに注意が必要です。

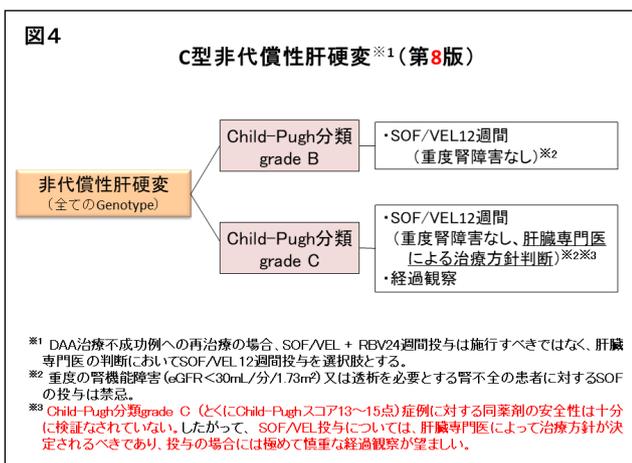


表 1

		Post-treatment Week 24 (n = 94)		
		CPT A	CPT B	CPT C
Baseline	CPT A	100% (3/3)	—	—
	CPT B	35% (26/76)	61% (46/76)	4% (3/76)
	CPT C	—	60% (9/15)	40% (6/15)

◆ Among subjects with CPT class B or C cirrhosis at baseline who achieved SVR, 38% (35 of 91) improved in CPT class at post-treatment Week 24

腎機能障害・透析症例に対する治療

次に、Special Population として、腎機能障害・透析症例に対する治療ですが、GP を構成する両剤はともに肝代謝であるため、腎障害を有する症例に使用が可能です(表 2)。

海外において透析例を含む重症腎機能障害 (CKD ステージ 4/5) を有する Genotype1~6 型 C 型肝炎患者を対象とした GP の臨床試験では、著効率は 98% と高率であったことから、ガイドラインでは、こうした重度腎機能障害を合併した C 型慢性肝炎や代償性肝硬変症例に対して GP を推奨しています。なお、CKD 症例に対して GP の用量調節の必要はありません。また、非代償性肝硬変には GP は治療適応がありません。

表2

CKD ステージ	1	2	3	4	5	5D
eGFR (mL/分/1.73m ²)	≥90 (正常・亢進)	60~89 (軽度低下)	30~59 (中等度低下)	15~29 (高度低下)	<15 (腎不全)	(透析例)
GT1/GT2	SOF/LDV GLE/PIB	SOF/LDV GLE/PIB	SOF/LDV GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB

以上、日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガイドラインについて概説しました。DAA の開発による IFN フリー時代の到来によって HCV の完全制御を目指せる時代になりました。今後、IFN フリーの DAAs 治療による HCV 撲滅が可能な日も近いと考えます。しかし、一方で、「HCV 消失≠肝疾患治癒」を強く認識する必要があります。IFN 治療の著効例において、5 年で約 3% の肝発癌が報告されています。IFN フリー治療では、発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例の著効例が増加するため、発癌率はさらに上昇することが予想されます。ウイルス排除後も注意深いフォローアップが必要であります。

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。