

## C型慢性肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス療法の進歩

厚川 正則

日本医科大学内科学 (消化器内科学)

## Advances in Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C

Masanori Atsukawa

Division of Gastroenterology and Hepatology, Nippon Medical School

## Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the most prevalent infectious diseases in the world, with approximately 170 million people infected. Persistent HCV infection induces liver inflammation and fibrosis, increasing the risks of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The sustained virologic response rate of genotype 1 chronic hepatitis C patients on a previously used treatment regime (pegylated interferon and ribavirin therapy) was only 40%-60%. This combination therapy causes various adverse events and cannot be tolerated by or is contraindicated for some patients. The use of ribavirin in patients with an estimated glomerular filtration rate of  $<50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> is particularly problematic, because ribavirin and its metabolites are excreted by the kidneys. Recently, remarkable advances have been made in the treatment of patients with chronic hepatitis C, and interferon-free, direct-acting antivirals have become the primary treatment strategy instead of interferon-based treatments. Direct-acting antiviral treatments comprise combinations of NS3/4 protease inhibitors, NS5A inhibitors, and NS5B polymerase inhibitors. The combination of asunaprevir (NS3/4 protease inhibitor) and daclatasvir (NS5A inhibitor) was the first interferon-free treatment to be approved in Japan. Thereafter, several combination treatments have been approved, including ledipasvir (NS5A inhibitor)/sofosbuvir (NS5B polymerase inhibitor), ombitasvir (NS3/4 protease inhibitor)/paritaprevir (NS5A inhibitor)/ritonavir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (NS5B polymerase inhibitor), grazoprevir (NS3/4 protease inhibitor)/elbasvir (NS5A inhibitor) and glecaprevir (NS3/4 protease inhibitor)/pibrentasvir (NS5A inhibitor). All these treatments have demonstrated high efficacy and safety, with over 90% of the patients achieving a sustained virologic response. Thus, HCV has become easy to eliminate in most patients with hepatitis C. However, there may still be some patients who are currently infected with HCV, and identifying those who have not received treatment may be a problem. Lastly, considerable numbers of patients attending institutions without hepatologists or hemodialysis facilities are not receiving anti-HCV treatment, so cooperation is required between hepatologists and physicians working in other fields.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 106-114)

**Key words:** chronic hepatitis C, interferon, ribavirin, direct-acting antivirals

## はじめに

2017年のWHOの報告では世界中で約1,700万人のC型肝炎ウイルス(chronic hepatitis C: HCV)感染者が存在し、試算では年間約40万人がC型慢性肝炎を背景とした肝硬変、肝細胞癌などの疾患で死亡するとされている<sup>1</sup>。本邦では、HCV感染者数は150~200万人と推定されているが、治療をうけている患者は約50万人程度であり、またHCV感染があるものの診断されていない潜在的な患者が約30万人存在すると試算されている<sup>23</sup>。

HCV感染患者の多くはHCVの持続感染により、肝臓で慢性的な弱い炎症が継続し肝細胞障害と再生が繰り返されるC型慢性肝炎を発症し、約15~20年で肝硬変、20~30年で肝細胞癌へと進展する。また、HCV感染はリンパ増殖性疾患や代謝性疾患、心疾患など肝臓以外の臓器、組織に多彩な肝外病変を伴うことが報告されており、HCV感染がこれらの症例におけるQOLや予後に影響を及ぼすことが示されている<sup>4</sup>。

HCV感染に対する抗ウイルス療法として、1990年代からインターフェロン(IFN)製剤による治療が行われてきたが、治癒、すなわちウイルスの持続的排除(sustained viral response rate: SVR)が得られるのは40~50%前後であった。また、有害事象の発生による忍容性の低下、安全性といった面から治療適応外とされる症例も一定数存在することが問題であった。しかしながら、近年さらなる治療効果の向上と副作用の軽減を目的として、DAAs(direct acting antivirals)と呼ばれる薬剤が開発されたことにより、HCVに対する抗ウイルス療法は大きな転換期を迎え、初めて治療を行う症例のSVR率は95%以上と飛躍的に改善した。本稿では近年劇的な進化を遂げたHCVに対する抗ウイルス療法の現状、および拡大されつつある治療適応について概説を述べる。

## C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の変遷

日本肝臓学会では肝炎の診断・治療に関する公式な見解の表明、および実臨床における肝炎治療の標準化と充実を目的として、2012年5月に「C型肝炎治療ガイドライン」の第1版を作成している。その後2013年までは年1~2回程度の小さな改訂がなされる程度であったが、2014年からは年3~5回の大幅な改訂が繰り返されるようになり、現在では2018年10月に第6.2版が公表され、第1版の公表から6年の間に実に

20回近くの改訂がなされている。この改訂の回数をみてもわかる通り、C型肝炎の治療は本邦においては2014年以降、急激な変化を遂げた。その理由は2014年のDAAの登場である。

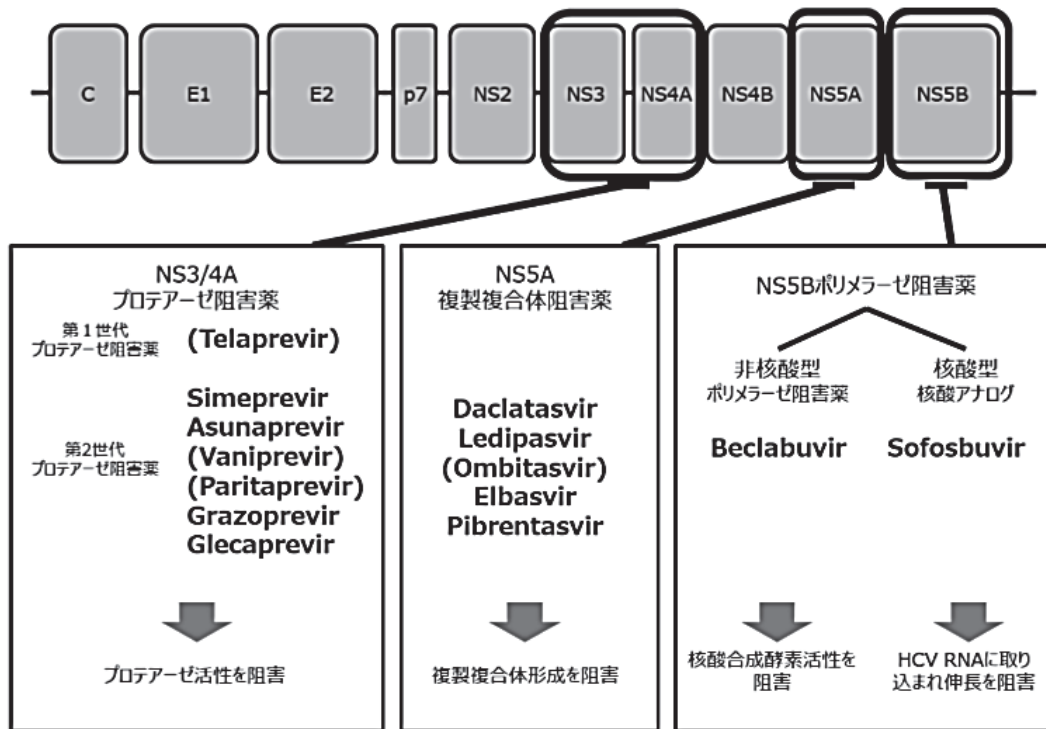
### ①IFN ベース治療

従来C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法として1990年代から行われてきたのはIFNをベースとした治療である。本邦では1992年から実臨床においてIFN単独療法が行われるようになり、その後リバビリン(RBV)併用療法や、IFN製剤に高分子化合物であるポリエチレングリコール(PEG)を結合し代謝を遅らせることで週1回投与を可能にしたPEG-IFN製剤を用いた治療へと変化し、DAA併用療法が主流となるまではPEG-IFN、RBV併用療法が行われてきた。しかしながら、IFNベースの治療の問題点として、治療効果が患者の年齢や性別、肝線維化や、IFNの応答性を規定するIL28B遺伝子近傍の1遺伝子多型(SNP)に強い影響を受けること<sup>5-8</sup>、またHCVの遺伝子型やHCVコア70/91番のアミノ酸変異、ISDR変異といったウイルス側の因子により治療効果が大きく異なること<sup>9-12</sup>、さらに治療に関連する有害事象の発現頻度が非常に高く、また治療期間も長期にわたることから、治療に対する忍容性が低下し、治療不成功につながるなどがあった。そこでこれらの問題点を克服するために新たな抗ウイルス薬として、DAAが開発された。

### ②IFN ベース DAA 併用療法の登場

DAAは、HCV RNA ゲノムのうち、ウイルス粒子に取り込まれない非構造蛋白領域であるNS3/4A、NS5A、NS5B領域を標的としており(図1)、DAA製剤は単独で使用すると早期に薬剤耐性変異が出現することが開発段階で知られていたため、現在ではこれらの薬剤を併用する治療レジメンが多数開発されている。

DAA製剤の黎明期に、第一世代のDAA製剤として2011年に発売されたテラプレビル、第二世代として2013年に発売されたシメプレビルはPEG-IFN、RBVとの併用を要する3剤併用レジメンで用いられたが、IFNベース治療に対する治療反応性が不良であるゲノタイプ1型のC型慢性肝炎症例に対してもSVR率は75%~80%と従来のPEG-IFN、RBV併用療法のSVR率に比較して著明な改善が得られた。しかし、テラプレビルは有害事象として重篤な皮膚症状や貧血、腎機能障害などが見られたことや、第二世代のシメプレビルが発売されたことなどから、現在は製



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6.2版）」  
2018年10月・P12 図1より一部改変して転載  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_c](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c)  
(2019年5月20日参照)

図1 DAA の分類と作用機序

造販売が中止されている。シメプレビルについては日本国内の市販後成績の報告ではゲノタイプ1型の症例に対するSVR率は、初回治療例、前治療再燃例では約90%と高い有効性が確認されたものの、前治療無効例では成績不良であった<sup>13</sup>。

### ③IFNフリーDAA併用療法の開発～C型慢性肝炎治療のパラダイムシフト

これらの初期のIFNベースDAA併用療法の時代を経て、2014年7月に本邦においてはじめて、IFNフリーDAA製剤による治療レジメンであるダクラタスビル・アスナプレビル(DCV/ASV)併用療法が認可された。このレジメンが使用可能となったことで、従来抗ウイルス療法の施行が困難であったIFN不適格例やIFN無効例に対する治療が可能となった。その後、2015年6月には第二世代のIFNフリーDAA製剤であるソホスブビル(SOF)、レジパスビル(LDV)の配合剤、2015年9月には、パリタプレビル(PTV)とオムビタスビル(OMV)、およびこれらの薬剤のブースター効果をもつトリナビルの配合錠(現在は製造販売中止)、2016年9月にはグラゾプレビル(GZR)、

エルバスビル(EBR)の併用療法が認可され、2016年12月には、DCV、ASVとベクラブビル(BCV)の併用が可能となった。これらいずれの治療も、国内第三相臨床試験ではSVR率がおおむね90%以上と、極めて高いSVR率が報告されている<sup>14-17</sup>。

一方で、国内では比較的感染者の割合が少なく、PEG-IFN、RBV併用療法により80%前後とゲノタイプ1型に比較して高いSVR率が報告されていたゲノタイプ2型の症例に対しても、2014年9月に、PEG-IFN、RBV併用療法などの前治療不成功例に対してTPV、PEG-IFN、RBVの三剤併用療法が認可された。続いて2015年3月にはIFNフリーのDAA併用療法であるSOF/RBV併用療法が使用可能となり、SVR率はほぼ100%近くまで向上した<sup>18</sup>。また、後にSOF/LDV併用療法についてもSOF/RBV併用療法を対照とした比較試験により非劣性が示され、ゲノタイプ2型への投与が認可された<sup>19</sup>。

そして、2017年9月にはゲノタイプを問わず使用可能なIFNフリーDAA併用療法である、グレカプレビル(GLE)、ピブレンタスビル(PIB)併用療法が承認されるに至った<sup>20-22</sup>。現在ではこのGP療法を

表1 PEG-IFN/RBV 併用療法と IFN フリー DAA 併用療法の比較

PEG-IFN, RBV 併用療法	IFN フリー DAA 併用療法
<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療効果が患者背景因子, ウィルス因子による影響を受けやすい</li> <li>・副作用が多い</li> <li>・治療期間が長い</li> <li>・治療可能な症例が限定される</li> <li>・治療効果が低い</li> <li>・併用禁忌薬が少ない</li> <li>・非奏功例でも薬剤耐性変異の出現は少ない</li> <li>・SVR を獲得した症例はもちろん, non SVR となった症例においても肝発癌抑制効果が期待できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療効果が患者背景因子, ウィルス因子による影響を受けにくい</li> <li>・治療期間が最短8週間と短い</li> <li>・肝硬変患者や高齢者など治療適応となる症例が多い</li> <li>・治療効果が非常に高い</li> <li>・併用禁忌薬に注意を要する</li> <li>・非奏功例で薬剤耐性変異が出現することがある</li> <li>・IFN 治療と同様に肝発癌抑制効果がある</li> <li>・副作用が少ない</li> </ul>

中心として, いくつかのレジメンが本邦における C 型慢性肝炎治療ガイドラインで推奨されている。

### 従来の IFN ベース治療と IFN フリー DAA 併用療法の比較

従来の IFN ベース治療のうち, DAA が登場するまで C 型慢性肝炎症例に対する抗ウィルス療法の主流であった PEG-IFN, RBV 併用療法と IFN フリー DAA 併用療法の違いを表 1 にまとめた。

前述のとおり PEG-IFN, RBV 併用療法においては, 治療効果が患者側, ウィルス側の様々な因子により影響を受ける。一方, IFN フリー DAA 併用療法では, 治療レジメンによる差はあるものの, これらの因子による治療効果の違いはほとんど見られなくなった。また, PEG-IFN, RBV 併用療法では 24 週間から 48 週間という長期の治療期間が必要であったが, IFN フリー DAA 併用療法では, 治療期間が最短 8 週間と短縮されており, 患者の通院に対する負担軽減と, 治療に対する忍容性の向上が得られるようになった。さらに, PEG-IFN, RBV 併用療法では, IFN 製剤によるうつや倦怠感, 汎血球減少や RBV による貧血, 腎機能障害などの副作用が高率に認められるため, 高齢者や腎機能障害例, 肝硬変症例といった症例では治療継続困難, あるいは治療適応外となる症例が多く認められていたが, IFN フリー DAA 併用療法では, 治療経過中の副作用が極めて少なく, これまで治療にふみきれなかった症例であってもウィルス排除が可能となった。

しかし一方で, IFN フリー DAA 併用療法では, 既往疾患の治療のために投与されている様々な薬剤との併用には注意が必要である。例えばスタチン製剤やカルシウム拮抗剤などの日常診療でよく使用される薬剤についても, 併用注意, あるいは併用禁忌となってい

る場合があるため, 既往疾患の服薬歴については慎重な情報収集を行い, IFN フリー DAA 併用療法施行中の薬剤変更などの検討が必要である。

さらに IFN フリー DAA 併用療法では, 治療により SVR が得られなかった症例ではしばしば薬剤耐性変異が出現することがあるため, 特に 2 回目以降の DAA による治療を行う症例では注意が必要であり, 詳細については後述したい。

抗ウィルス療法による肝発癌抑制効果については, PEG-IFN, RBV 併用療法では SVR 獲得例, 非獲得例ともに, 無治療の症例に比較して肝発癌抑制効果が多数報告されている。IFN フリー DAA 併用療法では, 使用可能となってしばらくの間には様々な意見があったものの, 近年では IFN フリー DAA 併用療法にも肝発癌抑制効果があり, その効果は IFN ベースの治療と差がないとする報告が多くなっている<sup>23-25</sup>。

### C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する治療ガイドラインに基づいた治療戦略

前述のとおり, 現在 C 型慢性肝炎に対する抗ウィルス療法は日本肝臓学会により治療ガイドラインが示されている<sup>26</sup>。HCV は現在ゲノタイプ 1 型から 6 型の 6 つのゲノタイプが存在することが知られており, ゲノタイプにより抗ウィルス療法への反応性が異なるが, 現在の治療ガイドラインでは, いずれのゲノタイプにおいても, 初回治療・再治療ともに IFN フリー DAA 併用療法が推奨されている。

ここで注意しておきたいのは, ゲノタイプの判定における問題点である。本邦ではゲノタイプ検査は保険適応となっておらず, 実臨床においてはセロタイプ検査のみが保険適応となっている。セロタイプ検査は, HCV の NS4 領域の抗原性がゲノタイプ 1 型と 2 型で異なることを利用し, NS4 領域に対する抗原抗体反

応を用いてゲノタイプの判別を行う方法であり、大半の症例ではゲノタイプとセロタイプの結果が一致しているが、実臨床においてはしばしば「判定保留」あるいは「判定不能」という結果を認める場合がある。このような症例にはゲノタイプ1型と2型の混合感染例や、本邦では稀であるもののゲノタイプ3~6型の感染例が含まれている。また、セロタイプ検査ではこのような混合感染例や3~6型の症例がセロタイプ1型もしくは2型と判定される場合もあるため、ゲノタイプ特異的な治療を行う場合には注意が必要である。

ガイドラインでは、①これまでにDAA製剤を用いた治療歴があるか否か、②慢性肝炎か代償性肝硬変か、③ゲノタイプ1型か2型か、により治療法が大別される。特に治療を選択するにあたって、①については注意が必要である。これまでにDAA製剤を用いた治療により治療不成功に終わった症例では、DAA製剤に対する薬剤耐性変異が惹起されている症例が存在し、特に2回以上DAA治療を行っても不成功に終わった場合、その後のウィルス排除が極めて困難になる可能性が高い。そのため、DAA治療歴のある症例、言い換えれば1回目のDAA治療により治療不成功に終わった症例の2回目の治療選択には高い専門性が要求される。そのため、このような症例に対する2回目以降のDAA再治療の選択については、肝臓専門医が治療方針の決定、薬剤選択を行うべきであり、適切なコンサルテーションが必要であることに留意いただきたい。また、今後本邦においても非代償性肝硬変症例に対するIFNフリーDAA併用療法が認可される可能性はあるものの、2019年1月現在、非代償性肝硬変に対するIFNフリーDAA併用療法は治療適応外である。今後治療を検討する際には、最新の治療ガイドラインを参照することを強くお勧めしたい。

上記をふまえ、DAA治療歴のない慢性肝炎、代償性肝硬変症例に対する治療ガイドラインと、近年新たな治療レジメンの登場により安全かつ有効性の高い治療が可能となったspecial populationの治療について以下に概説する。これまでにDAA製剤による治療歴のないC型慢性肝炎症例、代償性肝硬変例に対する治療ガイドラインを図2、図3に示す。

ゲノタイプ1型の慢性肝炎・代償性肝硬変例に対する第一選択としては、SOF/LDV、EBR+GZR、GLE/PIBの3つの治療レジメンが推奨されている。しかしながら、SOFはeGFR<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の重度腎機能障害例や透析例に対する投与は禁忌であり、これら重度腎機能障害・透析例に対する治療はspecial populationに対する治療として後述する。また、GLE/

PIBは慢性肝炎例と代償性肝硬変例では投与期間が異なり、慢性肝炎例では8週間、代償性肝硬変例では12週間投与となる。慢性肝炎例では、第二選択としてBCV/DCV/ASVも投与可能である。

ゲノタイプ2型の慢性肝炎・代償性肝硬変例に対する第一選択としては、SOF+RBV、GLE/PIB、SOF/LDVの3つの治療レジメンが推奨されている。こちらもゲノタイプ1型同様に、SOFを含むレジメンはeGFR<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の重度腎機能障害例や透析例に対しては禁忌であるため、ゲノタイプ2型の重度腎機能障害・透析例についてはGLE/PIBのみが推奨レジメンであること、GLE/PIBは慢性肝炎例と代償性肝硬変例では投与期間が異なり、慢性肝炎例では8週間、代償性肝硬変例では12週間投与となることに注意が必要である。

また、前述のとおり実臨床においては、しばしばゲノタイプ1型と2型の混合感染例に遭遇することがある。このような症例ではすべてのゲノタイプに有効なGLE/PIBによる治療を行う。

### 国内第三相試験におけるIFNフリーDAA併用療法の治療成績

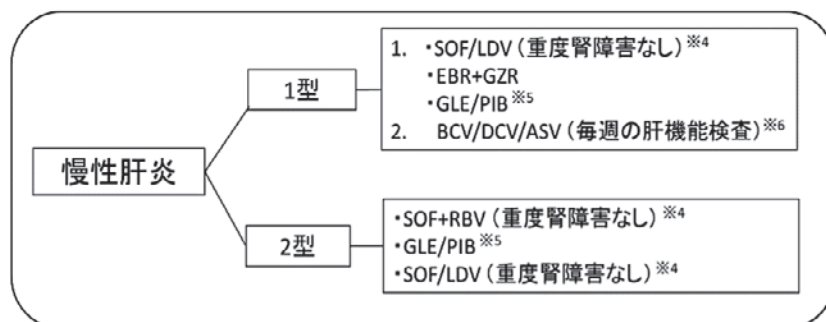
これまでに触れてきたIFNフリーDAA併用療法はいずれも国内第三相臨床試験においてはSVR率が90%以上と非常に良好な治療成績が示されている。ゲノタイプ1型、2型の第一選択となっている治療レジメンの国内第三相臨床試験の結果についてまとめた。

#### ①SOF/LDV併用療法

ゲノタイプ1型に対する国内第三相臨床試験は、C型慢性肝炎・代償性肝硬変例を対象として行われ、対象症例は341例、初回治療166例、既治療175例（うちDAAを含む治療歴のある症例が40例）、肝硬変例が22%含まれた。SOF/LDV投与群のSVR率は全体で100%、代償性肝硬変例で100%であった。ゲノタイプ2型に対しては、SOF/RBV併用療法を対照とした第三相試験が実施されており、肝硬変例30例を含む214例が対象となった<sup>19</sup>。その結果SVR率はSOF/LDV群96%、SOF/RBV95%であり、SOF/RBVに対するSOF/LDVの非劣性が確認された。

#### ②EBR+GZR併用療法

国内の第三相臨床試験は、プラセボ対照二重盲検試験が行われた。対象はゲノタイプ1型のC型慢性肝



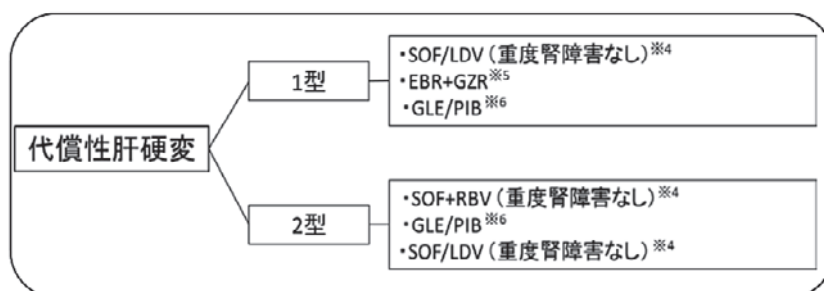
※4 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。

※5 国内臨床試験における G/P の投与期間は、DAA 治療歴のない慢性肝炎では 8 週間である。

※6 BCV/DCV/ASV 投与中は毎週必ず肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。

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6.2版)」2018年10月・P60 図20より一部改変して転載  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_c](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c)  
 (2019年5月20日参照)

図2 C型肝炎 (DAA 治療歴なし) 治療フローチャート



※4 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。

※5 Child-Pugh 分類 grade B に対する投与は禁忌である。

※6 国内臨床試験における GLE/PIB の投与期間は、代償性肝硬変では 12 週間である。

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6.2版)」2018年10月・P70 図23より一部改変して転載  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_c](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c)  
 (2019年5月20日参照)

図3 C型代償性肝硬変 (DAA 治療歴なし) 治療フローチャート

炎例症例 336 例 (慢性肝炎が 301 例, 代償性肝硬変 35 例)であり, DAA を含む前治療不成功例や CCr50 mL/分未満の腎機能障害例は対象から除かれている。慢性肝炎症例は二重盲検下で実薬投与群と対照群, 代償性肝硬変例はオープンラベルで治療開始時より実薬投与が行われ, SVR 率は慢性肝炎実薬投与群で 96.5%, 代償性肝硬変例では 97.1%であった<sup>16</sup>。

### ③GLE/PIB 併用療法

GLE/PIB 併用療法は, 国内の第三相臨床試験として行われた CERTAIN-1 試験, CERTAIN-2 試験の結果が報告されている<sup>20-22</sup>。これらの検討では, おおまかには①ゲノタイプ 1 型, DAA 未治療かつ eGFR30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の症例, ②ゲノタイプ 2 型, DAA 未治療かつ CCr50 mL/分以上, ③治療困難例 (ゲノタイプ 3~6 型症例, ゲノタイプ 1 または 2 型の重度腎機能障害例, ゲノタイプ 1 または 2 型の DAA 既治

療例)の3つにわけて検討された。

ゲノタイプ1型非肝硬変症例についてはGLE/PIB療法8週投与群とOMV/PTV/r 12週投与群の2:1無作為割付け比較試験が行われ、代償性肝硬変症例ではGLE/PIB 12週投与が行われた。SVR12率は非肝硬変GLE/PIB療法8週投与群で99.1% (non SVRとなった症例は治療終了後来院しなかった症例のみ)、非肝硬変OMV/PTV/r 12週投与群で100%、代償性肝硬変GLE/PIB療法12週投与群100%といずれも良好であった。

ゲノタイプ2型非肝硬変症例では、GLE/PIB8週投与群とSOF/RBV12週投与群の2:1無作為割付け比較試験が行われ、代償性肝硬変例ではGLE/PIB12週投与が行われた。SVR12率は非肝硬変GLE/PIB療法8週投与群で97.8% (non SVRとなった症例は副作用中止1例、経過中未来院1例)、非肝硬変SOF/RBV 12週投与群で93.5%、代償性肝硬変GLE/PIB療法12週投与群100%といずれも良好であった。

治療困難例としては、ゲノタイプ3型症例が12例登録され、GLE/PIB 12週投与を行い、SVR率は83.3%であった。また、eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の重度腎機能障害例は12例 (うち透析例4例、ゲノタイプ1型が3例、ゲノタイプ2型が9例)が登録され、非肝硬変例ではGLE/PIB8週、肝硬変例では12週投与が行われ、全例がSVRを達成した。DAA既治療例は33例に対しGLE/PIB12週投与が行われ、SVR率は93.9%であった。

#### ④SOF+RBV 併用療法

国内第三相臨床試験では、ゲノタイプ2型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変153例が対象となった。初回治療が90例、既治療例が63例、eGFRの中央値は85 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (51~209)であった。全体のSVR率は97%、慢性肝炎例97%、肝硬変例94%であった<sup>18</sup>。

#### 実臨床におけるIFNフリーDAA併用療法の 治療成績～腎機能障害例を中心に

本邦のC型慢性肝炎症例の中央値は約70歳と諸外国に比較して高齢化が進行しており、長期にわたる炎症の継続により肝線維化が進展している症例が多い。すなわち肝癌のリスクが高い症例が多いということであり、これらの症例に対する治療戦略は重要な課題である。また高齢者では腎機能の低下を高頻度に認めることが報告されており、70歳以上79歳未満の高齢者におけるeGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の慢性腎臓病

(chronic kidney diseases:CKD)症例の割合は男性では27%、女性では31%にのぼるとされている<sup>27</sup>。

また、血液透析患者におけるHCV抗体陽性率は約10%と一般人口に比較して高率であり、そのうちの約60%がHCV持続感染者であると考えられている。一方で、2011年のAraseらの報告によれば、HCVを排除することによりCKDへの進展率が著明に低下することが示されている<sup>28</sup>。さらに、透析症例では血清AST、ALT、AFPといったバイオマーカーの値が非透析例に比較して低値であることが知られているが、トランスアミナーゼ正常の症例においても10年の経過で約10%程度の症例で肝発癌がみられることが報告されており<sup>29</sup>、これらの理由により本邦においてはCKDを合併したC型慢性肝炎症例に対する積極的な治療導入が推奨されている。現在の治療ガイドラインでは、CKD stage4以上 (eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満)の重度腎機能障害・透析症例における推奨レジメンはEBR/GZR、GLE/PIBである (表2)。

EBR/GZR併用療法は、海外においてCKD stage 4~5 (eGFR<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)のCKD症例、血液透析症例を対象としたC-SURFER試験が行われSVR12率は99.1% (115/116)と良好な成績であった<sup>30</sup>。しかし国内の第三相試験ではCCr 50 mL/分未満の腎機能障害例は対象から除外されていた。そこで著者らは市販後の治療成績ゲノタイプ1型の腎機能障害を有する症例に対するEBR/GZR併用療法の治療成績を報告した<sup>31</sup>。多施設共同後ろ向き研究により、2016年11月から2017年12月にEBR/GZR併用療法を施行されたゲノタイプ1型のC型慢性肝炎例の患者背景、治療成績、および安全性について検討した結果、全症例337例のうち、CKD stage 3aの症例が49例、stage 3bの症例が23例、stage 4の症例が14例、CKD stage5の症例が23例 (透析例20例を含む)認められ、SVR12率はいずれの群においても良好であった。また、有害事象の頻度についても、stage 3以上のCKD群では6.4% (7/109)、stage 2以下の非CKD群では9.7% (22/228)であり、有意な差を認めなかった (P=0.323)。

一方、GLE/PIB併用療法は前述のとおり、国内第三相試験であるCERTIN-1試験において、重度腎機能障害・透析例に対するSVR率が検討されたが、少数例の解析であったため、著者らは市販後の実臨床におけるゲノタイプ1型、2型、その他のゲノタイプを含むstage 4以上の重度腎機能障害を有する症例に対するGLE/PIB併用療法の治療成績について、多施設共同前向き研究を行い、患者背景、治療成績、および安

表2 CKD ステージ別の IFN フリー DAA 製剤治療推奨

CKD ステージ	1	2	3	4	5	5D	
eGFR (mL/分/ 1.73 m <sup>2</sup> )	≥ 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	NS5A 変異あり	1. SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	1. SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	1. SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	EBR+GZR GLE/PIB	EBR+GZR GLE/PIB	EBR+GZR GLE/PIB
	NS5A 変異なし	1. SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	1. SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	1. SOF/LDV EBR+GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	EBR+GZR GLE/PIB	EBR+GZR GLE/PIB	EBR+GZR GLE/PIB
GT2	SOF+RBV GLE/PIB SOF/LDV	SOF+RBV GLE/PIB SOF/LDV	GLE/PIB SOF/LDV (SOF+RBV)	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB	

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6.2版)」  
2018年10月・P82 表14より一部改変して転載  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_c](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c)  
(2019年5月20日参照)

全性を報告した<sup>32</sup>。2017年11月から2018年6月にGLE/PIB併用療法を施行されたC型慢性肝炎・代償性肝硬変例のうち、SVR判定が可能であった症例832例のうち、CKD stage4の症例が32例、stage 5の症例が109例(透析例100例を含む)、合計141例含まれた。これらの症例のうち、ゲノタイプ1型の症例が38例、2型の症例が102例、3型の症例が1例含まれた。CKD stage 4以上の症例全体におけるSVR12率は99.3%(140/141)、CKD stage 4の症例、stage 5の症例(透析例含む)、および透析例のみにおけるSVR12率はそれぞれ100%(32/32)、99.1%(108/109)、99.0%(99/100)といずれも良好であった。

以上の結果からも、これまで治療困難例とされてきた重度腎機能障害・透析症例については、DAA併用療法が登場したことによって、安全かつ有効な治療が可能となっており、もはや治療困難例ではなくなりつつあると考えられ積極的な治療導入が望まれる。一方で我々が2016年に施行した血液透析専門医に対するアンケートの結果、約半数の医師が上記の腎機能障害例に対するC型慢性肝炎治療の進歩を熟知していないという結果が得られた<sup>33</sup>。このような状況を改善するためには肝臓専門医と非肝臓専門非医の医療連携が非常に重要であることが示唆される。

### おわりに

近年のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩は目覚ましく、治療導入にこぎつけた症例では、ほ

ぼ全例が治癒を得られる時代となった。一方で、未だ医療者や患者の間にこれらの治療の選択肢や治療成績が周知されておらず、感染の有無の確認や治療導入へ至っていない症例が多数存在するのも事実である。C型慢性肝炎の撲滅に向けて、今後さらに積極的な肝臓専門医と非肝臓専門医の間の医療連携やC型肝炎患者に対する啓発活動が行われ、より一層積極的な治療導入が行われることを期待する。

### 文 献

1. WHO: Global Hepatitis Report 2017. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Tanaka J, Koyama T, Mizui M, et al: Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age-and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 2011; 54: 185-195.
3. Tanaka J, Akita T, Ohisa M, et al: Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011. *J Viral Hepat* 2018; 25: 363-372.
4. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP: Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015; 149: 1345-1360.
5. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
6. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C: Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49: 634-651.
7. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al: IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100-1104.



8. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al.: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-1109.
9. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, 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. *Intervirol* 2005; 48: 372-380.
10. El-Shamy A, Nagano-Fujii 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: 38-47.
11. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al.: Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995; 96: 224-230.
12. Enomoto N, Sakuma 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: 77-81.
13. Ogawa E, Furusyo N, Yamashita N, et al.: Efficacy of second-generation protease inhibitor-based triple therapy for chronic HCV genotype 1b patients. In 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2016; pp 64, Tokyo.
14. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al.: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-2091.
15. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al.: Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 645-653.
16. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, et al.: The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol* 2017; 52: 520-533.
17. Toyota J, Karino Y, Suzuki F, et al.: Daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir fixed-dose combination in Japanese patients with HCV genotype 1 infection. *J Gastroenterol* 2017; 52: 385-395.
18. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al.: Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014; 21: 762-768.
19. Asahina Y, Itoh Y, Ueno Y, et al.: Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Japanese Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Liver Int* 2018; 38: 1552-1561.
20. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2017.
21. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir / pibrentasvir in HCVinfected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2017.
22. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017.
23. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al.: Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017; 153: 996-1005.e1001.
24. Backus LI, Belpiero PS, Shahoumian TA, et al.: Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 2019; 69: 487-497.
25. Ioannou GN, Green PK, Berry K: HCV eradication induces by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017 (Epub ahead of print).
26. 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6.2版) 2018年10月.
27. 日本腎臓学会編 : CKD診療ガイド 2012.
28. Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al.: Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatol Res* 2011; 41: 946-954.
29. Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al.: Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2007; 56: 738-739.
30. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al.: Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-1545.
31. Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, et al.: Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis: A post hoc analysis of a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 364-369.
32. Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, et al.: The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment: a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1230-1241.
33. Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, et al.: Epidemiological Survey of Patients With Hemodialysis Complicated by Hepatitis C in Japan. *Ther Apher Dial* 2019; 23: 44-48.

(受付 : 2019年2月24日)

(受理 : 2019年5月23日)