

4

特集

C型肝炎の今後の課題 — 肝炎、肝硬変、肝癌 —

Special Population の治療

須田剛生¹⁾，坂本直哉²⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科 消化器内科学分野 特任助教
2) 北海道大学大学院医学研究科 消化器内科学分野 教授

日本では2014年にインターフェロンを必要としないHCVウイルス蛋白をターゲットしたDAAs (direct acting anti-virals) のみによる治療が可能となった。しかしながらDAAsの開発初期では、慢性腎不全患者・HIV共感染例、臓器移植患者などを除外し臨床試験が行われたことから、それらの症例に対するDAAsの安全性や効果は十分に明らかにされなかった。その後、日本、海外の臨床試験、real world data の積み重ねにより、現在では慢性腎不全患者・HIV共感染例、臓器移植患者に対してもDAAsは高い治療成績と安全性があることが明らかにされている。本稿では、慢性腎不全患者・HIV共感染例、臓器移植患者に対する最近のC型肝炎治療の進歩と残された問題点について概説させていただく。

はじめに

2020年のノーベル賞受賞テーマとなったC型肝炎ウイルスは1989年に発見され、以降インターフェロン(IFN)を中心とした治療が長らく行われていた。しかしながら、IFN治療は長期間、頻回の注射のための通院が必要となり、加えて多くの副作用が問題となり導入可能な症例も限定された。その上、現在の治療と比較しウイルス排除率は十分なものでなく、長らく新規の薬剤の開発が待たれた。

HCV治療法が大きく進展したのは、長らくその開発が困難であったHCV培養系の開発が契機となった。これらの培養系により、HCVウイルス蛋白を直接的にター

ゲットとするDAAs (direct-acting antivirals) の開発が急速に進んだ。日本においては、2014年にインターフェロンを使用しないIFN-free のDAAsのみによる治療が可能となり、その後は毎年新規のプロトコールによる治療が臨床応用され、非常に高い治療成績が報告されるようになった。

C型肝炎は時に、クリオグロブリン血症を介した腎機能障害の原因となることが知られ、透析症例におけるHCV陽性率は高率であり予後不良と関連することが報告されている。HIV感染患者においても、HCVの共感染率は高く、HCV単独感染患者と比して肝線維化が急速に進行することが知られている^{1,2)}。最近のHIVに対するantiretroviral therapy (ART) の開発により、HIV

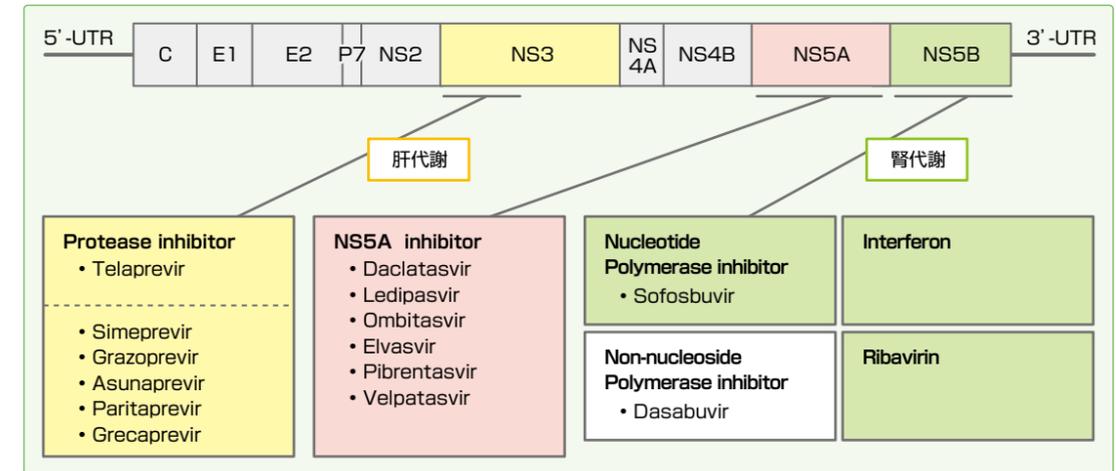


図1 抗HCV薬と薬剤代謝部位

患者においてはacquired immunodeficiency syndrome (AIDS) による死亡は減少していることが報告されている³⁾。そのために、HIV/HCV共感染患者においては肝関連死が主要な死因の1つとなっており、適切な治療が必須となる。また、C型肝炎患者においては肝移植後のHCV再感染はほぼ必発であり⁴⁾、その後急速に肝線維化は進行する^{5,6)}。そのように、これら慢性腎不全患者・HIV共感染例、臓器移植患者に対する抗HCV治療は必須となる

しかしながらDAAsの開発初期では、慢性腎不全患者・HIV共感染例、臓器移植患者を除外して臨床試験が行われたことなどから、それらの症例への安全性や効果は十分に明らかにされなかった。しかしながら、日本、海外より臨床試験、real world data の積み重ねにより、現在では慢性腎不全患者・HIV共感染例、臓器移植患者に対してもDAAsは高い治療成績と安全性が期待されるようになった。

本稿では、慢性腎不全患者・HIV共感染例、臓器移植患者に対するHCV治療を劇的に変えたDAAs治療について概説する。

透析患者におけるDAAs治療

C型肝炎ウイルス感染により、時にクリオグロブリン血症が起こり、続いて糸球体腎炎発症により腎機能

低下する症例が認められる⁷⁾。血液透析患者においてはC型肝炎感染率が非透析患者に比較して非常に高いことが知られ、日本における透析症例のHCV抗体陽性率は7%程度との報告もある。複数のメタアナリシスにて、HCV感染は非感染透析症例に比較して肝関連死亡率を約6倍高め、生命予後も有意に悪化させることが明らかになり、生命予後の期待されるHCV感染合併透析症例においては積極的な治療介入が求められた。2014年に、初のIFN-freeのDAAs併用療法であるNS5A阻害剤のダクラタスビルとNS3プロテアーゼ阻害剤のアスナプレビル併用療法が日本においても承認となった。ダクラタスビル・アスナプレビル両剤ともに、他のNS5A阻害剤、プロテアーゼ阻害と同様に、肝代謝のために理論上は高度腎機能障害患者に対しても使用が可能であった(図1)。しかしながら、国内第Ⅲ相試験を含め、いかなる開発治験でも当初透析症例は含まれず、承認時に安全性・効果は不明であった。そこで我々は、ゲノタイプ1型C型肝炎・代償性肝硬変合併慢性腎不全透析患者に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の治療効果と安全性を前向きな多施設共同試験にて検討した⁸⁾。ゲノタイプ1型C型肝炎・肝硬変合併透析患者が21例エントリーされた。ウイルス学的な反応は非常に良好であり、エントリー21例中20例がSVR12を達成した。また、最も懸念された安全性も良好で、非透析患者に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用量