

ウイルス性肝炎

田中 篤

帝京大学医学部内科学講座

key words : B型肝炎, C型肝炎, 直接型抗ウイルス薬, 肝細胞癌

要 旨

近年、ウイルス性肝炎に対する治療は大きく進歩している。透析患者の場合、B型肝炎ではエンテカビルないしテノホビルが第一選択であり、透析患者では週1回の服用となる。C型肝炎でも予後を改善し院内感染の可能性を防止するため積極的な治療が推奨される。セロタイプ1型でNS5A変異がなければダクラタスビル+アスナプレビルが推奨されるが、今後も新規薬剤の承認が予定されており、治療適用の拡大および成績の向上に期待が持たれる。

はじめに

ウイルス性肝炎の治療は大きく変化している。B型肝炎では各種核酸アナログが使用され、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) の制御がほとんどの症例で可能となっており、肝硬変から肝不全へと進行する症例は急速に減少している。C型肝炎では、2011年以来、次々に市場に登場している直接型抗ウイルス薬 (direct acting antivirals; DAA) の進歩は急速であり、現在はかつて抗ウイルス薬の主役であったインターフェロン (interferon; IFN) を用いない IFN フリー DAA 製剤によって、ほぼ100%近い症例で HCV (hepatitis C virus; HCV) の排除が可能となった。従来、抗ウイルス治療が困難であった腎機能低下患者、あるいは透析患者でも多くの症例で効果的な抗ウイルス治療を行うことが可能となっている。

本稿では、B型肝炎、C型肝炎それぞれについて、日本肝臓学会治療ガイドライン^{※1, ※2)}の内容を参照しながら、全般的な抗ウイルス治療の状況、および透析患者における治療の実際について、2016年9月現在の最新の情報を盛り込みつつ述べていく。

1 B型肝炎

1-1 現在の抗ウイルス治療

(1) 治療適応

B型肝炎はもともと自然史が複雑であり、C型肝炎とは異なり HBV 感染者全例が治療対象となるわけではない。図1に HBV 持続感染者の自然経過を示す。抗ウイルス治療の対象となるのはこの図で示す HBe 陽性・陰性慢性肝炎、および肝硬変であり、具体的には慢性肝炎の場合、ALT 31 U/L 以上、かつ HBV-DNA 4.0 Logcopies/mL (2,000 IU/mL) 以上の症例、肝硬変では ALT の値にかかわらず HBV-DNA が陽性の症例である。HBV-DNA が高値でも若年で ALT が正常である無症候性キャリア、あるいは HBV 感染が終息に近づいていると判断される非活動性キャリアは治療対象にはならない。

ただし、非活動性キャリアとの判定には注意が必要である。一般には ALT 正常かつ HBe 抗原陰性であれば「B型肝炎は落ち着いていますね」などと判断され、経過観察なし「もう来なくてもいいですよ」などといわれることがあるが、ALT 正常かつ HBe 抗原陰性であっても、HBV-DNA 高値の症例は比較的高い肝発

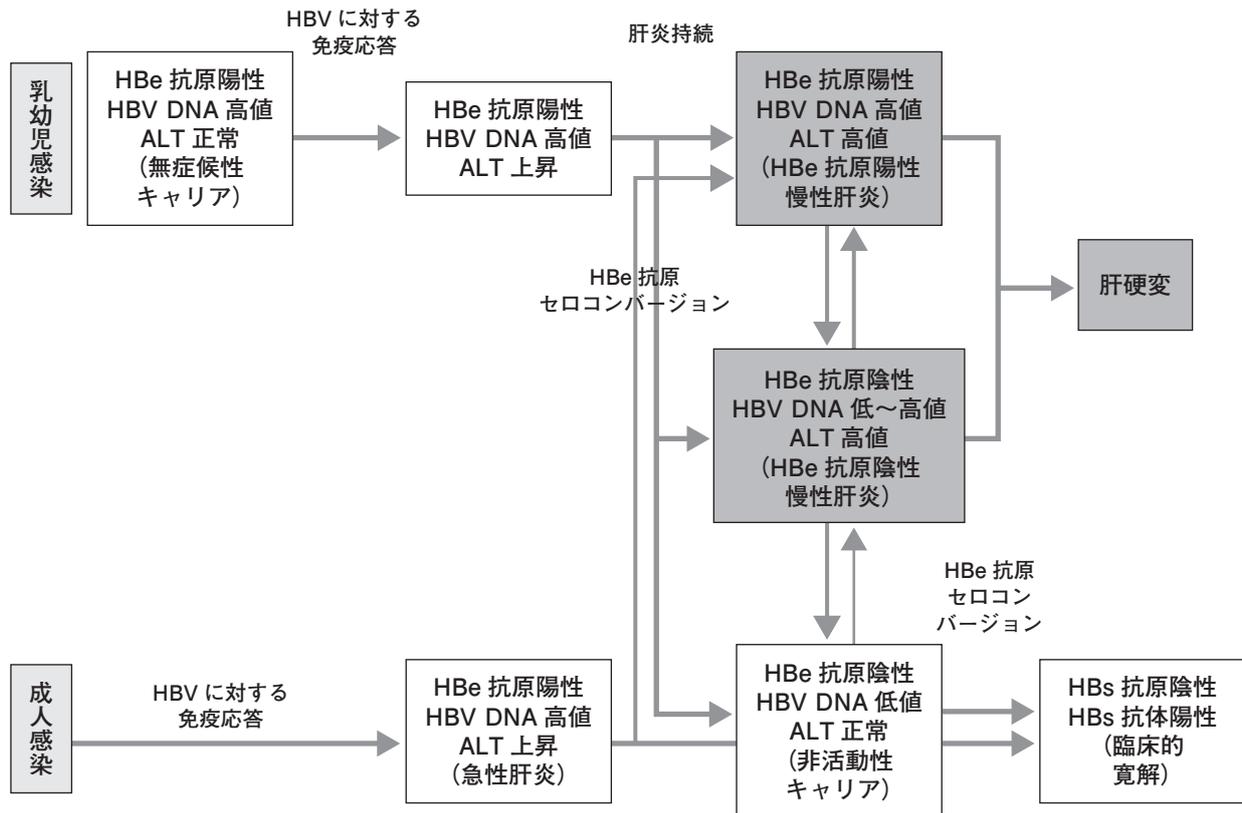


図1 HBV 持続感染者の自然経過
(参考 URL ②より転載)

癌リスクを有しているからである。ALT・HBe 抗原に加えて HBV-DNA をも測定し、HBV-DNA が低値 (4.0 Logcopies/mL (2,000 IU/mL) 未満) であることを確認する。それも 1 年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査において確認して、はじめて「非活動性キャリア」と診断し、無治療のまま経過観察、という判定ができる。

核酸アナログの臨床への導入から早くも 15 年が経過しているにもかかわらず、B 型肝炎からの発癌はなかなか減少してこない。これはおそらく安易に非活動性キャリアとの診断がなされ、本来、抗ウイルス治療を行うべき症例がきちんと治療されていないためではないかとする意見もあり、非活動性キャリア (= 治療適応外) との診断は厳密に行う必要がある。

(2) 治療薬

B 型肝炎に対して使用されている抗ウイルス薬は IFN (ペグインターフェロン, Peg-IFN) と核酸アナログであるが、透析患者に対して IFN が使用されることはまずないため、ここでは核酸アナログに限定する。

現在、市販されている核酸アナログは、ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テノホビル (テノホビルジソプロキシル-フマル酸塩, TDF) の 4 種類である。しかし、高い耐性変異ウイルス出現リスクのため、ラミブジン・アデホビルが第一選択として使用されることはほとんどない。現在の第一選択薬はエンテカビル (バラクルード®) とテノホビル (テノゼット®) である。いずれも有効性・安全性が高く、耐性変異出現リスクはきわめて低い。なお、2017 年には TDF のプロドラッグであり、TDF よりも安全性が高いとされるテノホビル-アラフェナミド (TAF) が国内で発売される予定である。

1-2 HBV に感染した透析患者の治療

透析患者において抗ウイルス治療の適応を決定する場合、ALT が非透析患者よりも低値になることに留意する必要がある。このため、非透析慢性肝炎患者で使用されている「ALT 31 U/L」かつ「HBV-DNA 4.0 Logcopies/mL (2,000 IU/mL) 以上」という治療適応基準は使用できず、原則として「HBV-DNA 4.0 Log-

copies/mL (2,000 IU/mL) 以上」であれば治療対象と考えるべきである。血小板数が15万未満の症例や、画像所見で肝硬変とまではいかずとも肝線維化進展が疑われる症例では、積極的に抗ウイルス治療を施行する。

透析患者に対する治療は核酸アナログ、しかもエンテカビルとテノホビル (TDF) が中心となる。しかし、この両剤はいずれも腎排泄の薬剤であり、腎機能障害患者・透析患者では減量が必要である。透析患者の場合、添付文書上エンテカビル・テノホビル (TDF) ともに週1回の服用が推奨されている。

2 C型肝炎

2-1 現在の抗ウイルス治療

(1) 治療適応

C型肝炎の治療適応は抗ウイルス薬の進歩により大きく変化した。IFNによる治療が中心だった頃には、IFNに対する忍容性が事実上治療適応を決定していたため、忍容性の高い非高齢者、非肝硬変患者、合併症のない症例などが抗ウイルス治療の対象となっていた。透析患者も、IFNと併用されるリバビリン (RBV) の透析患者への投与が禁忌とされていたこともあり、IFN (Peg-IFN) 単剤投与しか行うことはできなかった。IFNと併用するDAAが市販されてからもその事情は変わらず、透析患者は2型・低ウイルス量の患者などを除き、事実上抗ウイルス治療の適応から外れていたといっても過言ではない。

これが大きく変わったのが2014年、IFNフリーの経口DAAであるダクラタスビル (DCV, ダクルインザ®) + アスナプレビル (ASV, スンペプラ®) が市販されてからである。その後、2015年にはソホスブビル (SOF), SOF/レジパスビル (LDV) 配合錠, オムビタスビル (OBV)/パリタプレビル (PTV)/リトナビール (r) 配合剤が次々と発売された。いずれも適切に使用すれば持続的ウイルス排除 (sustained virological response; SVR) 率が95%を超え、しかも安全性も高く、高齢者、代償性肝硬変患者、合併症を有する患者など、従来IFNによる治療を行うことができなかった患者への投与も可能となるに至った。

これを踏まえ、日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドラインでは³⁾、現在、投与禁忌である非代償性肝硬変症例、および合併症などのため生命予後が期待でき

ない症例を除き、年齢・ALT値・線維化の程度・HCV-RNA量などにかかわらず、すべてのC型肝炎症例が治療対象であるとしている。

ガイドラインにおける現在の治療フローチャートを図2に示す。まずゲノタイプ (セロタイプ) 1型では、初回治療例、あるいはIFNベースの治療歴のある再治療患者いずれにおいても、SOF/LDV (ハーボニー®) ないしOBV/PTV/r (ヴィキラックス®) が第一選択となる。ただし、SOF/LDVは重度の腎機能障害 (eGFR<30 mL/分/1.73 m²)、または透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌である。また、OBV/PTV/rは、NS5A領域Y93にもともと変異がある症例では有効性が低下する (国内第Ⅲ相試験におけるSVR12率はY93変異のなし・あり症例それぞれにおいて99.0%, 83.0%) ため、ヴィキラックスを使用するさいには事前にY93変異の有無を測定し、変異がある場合には選択肢としない。また、NS5A領域Y93・L31変異いずれも存在しない場合にはDCV+ASVも選択肢となる。

OBV/PTV/rおよびDCV+ASVはいずれも肝代謝を受ける薬剤であり、腎機能低下例・透析例でも使用可能である。また、両剤ともgenotype 1bには有効であるもののgenotype 1aに対する有効性は低いことが知られているが、わが国では血液製剤によるHCV感染例などを除きセロタイプ1型の症例の99%以上がgenotype 1bであり、臨床的にはほとんど問題にならない。ただし、両剤とも薬剤相互作用の点から、併用禁忌・併用注意となっている薬剤が多数存在し、ことにOBV/PTV/rではカルシウムチャネル拮抗薬が併用禁忌・注意となっていることに留意する必要がある。

一方ゲノタイプ (セロタイプ) 2型の場合には、SOF (ソバルディ) + リバビリン (RBV) の併用が第一選択であるが、SOF, RBVいずれも重度の腎障害または透析患者では禁忌である。2016年9月にはこれに加え、OBV/PTV/rとRBVの併用が2型慢性肝炎に対して保険適用を得たものの、RBVが含まれるため重度の腎障害患者に対して使用することはできない。

2-2 HCVに感染した透析患者の治療

(1) 抗ウイルス治療の必要性

透析患者においてHCV感染は重大な問題である。日本透析医学会の集計によれば、2014年末現在、本

C型慢性肝炎ゲノタイプ1型^{※1}
(DAA治療歴なし)

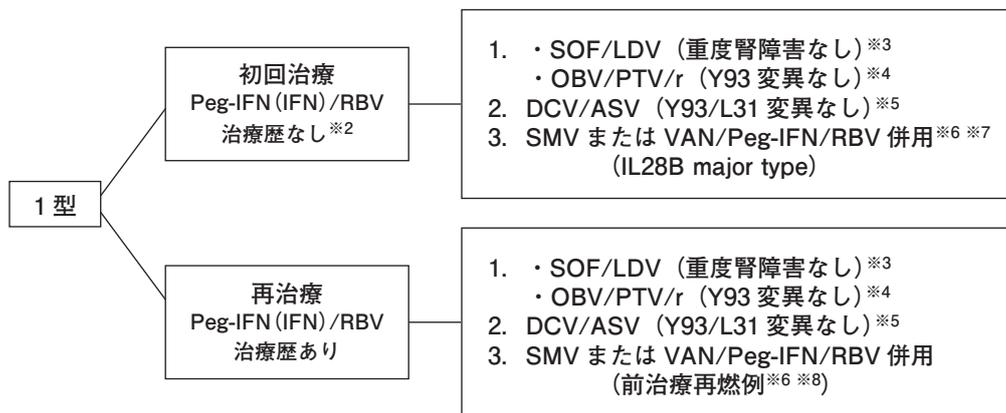


図2 ゲノタイプ1型C型慢性肝炎に対する治療フローチャート
(参考URL ①より転載)

- ※1 高齢者，線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。
- ※2 RBV併用をしないPeg-IFN (IFN) 単独の既治療例は初回治療に含む。
- ※3 重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分 / 1.73 m²) 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。
- ※4 Genotype 1a に対するOBV/PTV/rの有効性は確立していない。原則としてカルシウム拮抗薬の併用は推奨されない。CYP3A, P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3を基質とする薬剤との併用にあたっては用量調節を考慮する (資料3参照)。OBV/PTV/r治療前には，極力Y93変異を測定し，変異がないことを確認する。OBV/PTV/r治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては，現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※5 Genotype 1b はDCV/ASVも選択肢となる。ただし，DCV/ASV治療前には，極力Y93/L31変異を測定し，変異がないことを確認する。また，DCV/ASV治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては，現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮に入れる。
- ※6 治療法の選択においては，IFN-based therapyには発癌抑制のエビデンスがあることを考慮する。
- ※7 IFN未治療の低ウイルス量例は適応外である。
- ※8 Peg-IFN (IFN) 単独療法ならびにRBV併用療法の再燃例。

邦における透析患者数は約32万人であるが，透析患者におけるHCV抗体陽性率は，2007年の透析医学会の調査では9.84%¹⁾，2010年のOhsawaらの報告では11.0%であった²⁾。HCV抗体陽性症例のうちHCV持続感染者の割合は，2007年の透析医学会の調査では64% (血中HCV-RNA陽性)¹⁾，Ohsawaらの報告では58.9% (HCVコア抗原陽性)であり，後者では透析患者全体におけるHCV持続感染者の割合を6.5%と報告している²⁾。

透析施設の厳格な感染コントロールにより，透析患者におけるHCV抗体陽性率は1999年以降年々低下しているものの，男性，また，血液透析を長く受けている患者ほどHCV抗体陽性率が高い (表1)¹⁾。また，透析期間が10年未満の患者におけるHCV抗体陽性率は低下しておらず，透析歴2年未満の患者でも7.55%と高率である。これは透析開始後にHCVに感染したのではなく，透析開始前のHCV感染が腎機能の悪

化に寄与している可能性を示唆する。

また，透析患者ではHCV感染のため生命予後が不良である。Fabriziらのメタ解析では，七つの臨床研究11,589例の検討で，HCV感染透析患者の生命予後がHCV非感染透析患者に比して有意に不良であり，相対リスクは1.34であったことが示されている。また，HCV感染者では非感染者と比較して，肝細胞癌や肝硬変など肝疾患に関連した死因が5.89倍多い³⁾。さらに，腎移植を予定しているHCV感染透析患者に対して，移植前に抗ウイルス療法を行うことにより，移植後の腎機能や生着率，生存率が改善する可能性が報告されている。

以上を踏まえ，CKD患者・透析患者においては，積極的に抗ウイルス治療を行うべきである。付言すれば，透析患者における抗ウイルス療法はHCV感染者本人の生命予後を改善するのみならず，感染源をなくすという意味もある。現在，透析患者における新規

表1 透析歴とHCV抗体陽性率の推移

| 透析歴 | 2年未満 | 2年～ | 5年～ | 10年～ | 15年～ | 20年～ | 25年～ |
|----------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| HCV抗体陽性率 | 7.55% | 7.90% | 7.86% | 7.77% | 10.75% | 23.32% | 44.81% |

(参考 URL ①より転載)

表2 CKD ステージ別のIFNフリーDAA製剤治療推奨^{*1}

| セロタイプ | CKD ステージ | 3 | 4 | 5 | 5D |
|-------|---|--|---------|--------------|---------|
| | eGFR (mL/分/ 1.73 m ²) | 30～59 | 15～29 | <15 (腎不全) | (透析例) |
| 1型 | NS5A 変異あり | SOF/LDV | (推奨なし) | (推奨なし) | (推奨なし) |
| | NS5A 変異なし ^{*2} | 1.SOF/LDV (OBV/PTV/r ^{*3}) 2.DCV/ASV | DCV/ASV | DCV/ASV | DCV/ASV |
| 2型 | | 1.SOF+RBV ^{*4} 2.OBV/PTV/r+ RBV ^{*3} | (適応外) | (適応外) | (適応外) |

*1 肝硬変患者や高齢者では、肝によるクレアチンの合成が低下していることに加えて筋肉量が減少しているため、クレアチニン (Cr) に基づく GFR 推定値 (eGFR_{creat}) では真の GFR を過大評価する可能性がある⁹⁾。一方、腎機能評価の新たなバイオマーカーであるシスタチン C (CysC) は、筋肉量、年齢、肝機能などの影響を受けないため、高齢者や肝硬変患者では CysC 値に基づき算出した eGFR_{cys} の方が真の GFR との相関は良いと報告されている¹⁰⁾。

*2 OBV/PTV/r 使用前には Y93 変異、DCV/ASV 使用前には Y93 変異・L31 変異がないことを確認する。

*3 OBV/PTV/r の国内第3相試験では eGFR 50 mL/分/1.73 m² 未満の腎障害患者は対象となっておらず、CKD ステージ4以上の症例に対する使用についてのエビデンスがない。

*4 SOF/RBV は CCr が 50 mL/分以下の症例では禁忌である。なお、CCr (mL/分) (=尿中 Cr(mg/dL) × 尿量 (mL/日)/血清 Cr(mg/dL)) から eGFR を推算する式として、eGFR = 0.719 × CCr が使用されている。

(参考 URL ①より改変、転載)

HCV 感染のほとんどは院内感染と考えられており、院内感染防止の観点からも HCV 感染者への抗ウイルス療法を検討すべきである⁴⁾。

(2) 抗ウイルス治療の実際

日本肝臓学会による「C型肝炎治療ガイドライン第5版」では、日本透析医学会の協力を得て、CKD ステージ別の IFN フリー DAA 製剤治療推奨が掲載されている (表2)。

まず、セロタイプ1型の場合、eGFR < 30 mL/分/1.73 m² の症例では SOF/LDV が使用できない。一方、DCV+ASV は日本人 HCV 感染透析患者を対象とした臨床試験によって有効性・安全性が確認されており^{5,6)}、NS5A 変異がない症例であれば DCV+ASV が推奨される。もう一つの肝代謝 DAA である OBV/PTV/r も、添付文書上、透析患者に対する使用が可能であるが、国内第Ⅲ相試験において eGFR < 50 mL/分/1.73 m² 未満の患者が対象となっておらず安全性が担保されていないこと、および透析患者で頻用されて

いるカルシウムチャンネル拮抗薬が併用禁忌・注意となっていることから、当面治療推奨とされていない。今後の国内での使用経験の蓄積が待たれるところである。

なお、2016年9月には、セロタイプ1型に対する新たな IFN フリー DAA であるエルバスビル (EBR) + グラゾプレビル (GZR) 併用療法が承認された。EBR+GZR はいずれも肝代謝であり、海外では透析患者に対する臨床試験が行われ、有効性・安全性が確認されている⁷⁾。EBR+GZR は OBV/PTV/r および DCV+ASV 同様、NS3/4A+NS5A を標的とする薬剤であるが、NS5A 領域に変異が存在する場合でも SVR12 率は 93% 程度と比較的良好である。日本人透析患者に対する使用成績が蓄積され、有効性・安全性が確認されれば、透析患者に対する第一選択となる可能性がある。

一方、セロタイプ2型では、SOF、RBV とともに腎障害患者では使用禁忌であることから、SOF+RBV 併用、および OBV/PTV/r+RBV 併用のいずれもが透析患者に対しては禁忌であり、抗ウイルス治療として

は Peg-IFN 単独治療が主体となる。国内で行われた Peg-IFN α 2a 単独療法の前向き多施設共同研究⁸⁾によれば、治療前の HCV-RNA が 6.5 Log IU/mL の症例に限定した場合、Peg-IFN α 2a 単独療法による SVR は 88 % (7/8) と高率であり、高い治療効果が期待できる。

おわりに

以上、透析患者に対する肝炎ウイルス治療について概説した。現在では HBV・HCV いずれにおいても高い治療効果をもつ薬剤が市販され、多くの透析患者で HBV の抑制、HCV の排除が可能となったものの、HBV では発癌抑制が十分ではないこと、HCV ではセロタイプ 2 型患者に対して使用可能な IFN フリー DAA 製剤が存在しないことが問題である。しかし、少なくとも後者については 2017 年以降も新規薬剤の承認・販売が予定されており、セロタイプ 2 型患者でも使用可能な薬剤が登場するのも遠くはないと期待される。

文 献

- 1) 社団法人日本透析医学会. 「図説 わが国の慢性透析療法の現況 2007 年 12 月 31 日現在」.<http://docsjstdorjp/overview/index2008html>. 2008.
- 2) Ohsawa M, Kato K, Itai K, et al. : Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. *J Epidemiol* 2010; 20 : 30-39.
- 3) Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. : The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007; 14 : 697-703.

- 4) 日本透析医学会 : 透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン. *透析会誌* 2011; 44 : 481-531.
- 5) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. : Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2016; 51 : 733-40.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. : Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2016; 51 : 741-7
- 7) Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. : Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve 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.
- 8) Kikuchi K, Akiba T, Nitta K, et al. : Multicenter study of pegylated interferon alpha-2a monotherapy for hepatitis C virus-infected patients on hemodialysis : REACH study. *Ther Apher Dial* 2014; 18 : 603-611.
- 9) Cholongitas E, Xirouchakis E, Garcovich M, et al. : Evaluation of renal function in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53 : 589.
- 10) Adachi M, Tanaka A, Aiso M, et al. : Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45 : 1299-1306.

参考 URL

- ‡1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会「日本肝臓学会 C 型肝炎治療ガイドライン (第 5.1 版)」http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c
- ‡2) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会「日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン (第 2.2 版)」http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b