

透析患者における C 型肝炎治療のパラダイムシフト

菊地 勘

下落合クリニック

key words : HCV, 抗ウイルス療法, direct-acting antiviral (DAA), インターフェロン, IFN フリー

要 旨

慢性透析患者の 2007 年の HCV 抗体陽性率は 9.8% と高率である。透析患者においても、HCV 非感染患者と比較して、HCV 感染患者の生命予後は不良であり、肝硬変や肝癌の発症率が高い。HCV 感染透析患者の生命予後改善や透析施設での有病率、新規感染率の低下のため、抗ウイルス療法の施行は重要である。2014 年に IFN フリーの direct-acting antiviral (DAA) が登場して、透析患者での治療成績は飛躍的に向上した。この DAA 療法は IFN 療法と比較して、透析患者での高い有効性と安全性が報告されており、透析患者でも根治が目指せる時代となった。

はじめに

1989 年に C 型肝炎ウイルス (HCV) が発見され、輸血製剤の抗体スクリーニングが可能となり、輸血による新規感染は激減した。また、1990 年にエリスロポエチン製剤が保険適用となり、腎性貧血に対して輸血を施行する機会はほとんど無くなった。しかし、慢性透析患者の 2007 年の HCV 抗体陽性率 9.8%、2006～2007 年の HCV 抗体陽転化率 1.0% と、一般人口と比較して非常に高率である^{1,2)}。2007 年の透析導入患者の HCV 抗体陽性率は 7.9% と導入時から高率であり、慢性透析患者での輸血の機会は減少したが、有病率の高い原因の一つとなっている。HCV 非感染透析患者と比較して、HCV 感染透析患者の生命予後は不良で

あり、肝硬変や肝癌の発症率が高いことが報告されている³⁾。HCV 感染透析患者の生命予後改善や透析施設での有病率や新規感染率の低下のため、抗ウイルス療法の施行は重要である。

2011 年に「透析患者の C 型肝炎ウイルス治療ガイドライン」が発表され、透析患者ではリバビリンの使用が禁忌であることからインターフェロン (IFN) 単独療法が推奨された⁴⁾。しかし、作成からすでに 6 年が経過しており、この間にエポックメイキングである direct-acting antiviral (DAA) が登場して、透析患者での抗ウイルス療法もパラダイムシフトを迎えている。この DAA 療法は IFN 療法と比較して、透析患者での高い有効性と安全性が報告されており、本稿ではこの最新の治療について解説する。

1 抗ウイルス療法の変遷

1-1 インターフェロンを基本とする治療

わが国では 1992 年に C 型肝炎慢性肝炎に対して従来型 IFN が保険適用となったが、最も難治であり最も多く存在する、genotype 1 型・高ウイルス量の C 型肝炎慢性肝炎に対するウイルス学的著効 (sustained virological response; SVR^{注1)}) は約 10% と低率であった (図 1)⁵⁾。その後、2001 年に従来型 IFN+リバビリン (RBV) 併用療法、2003 年にペグインターフェロン (Peg-IFN) 単独療法、そして 2004 年には Peg-IFN+RBV 併用療法が保険適用となり、SVR は約 50% までに向上した。その後 2011 年には DAA である telaprevir (TVR) と

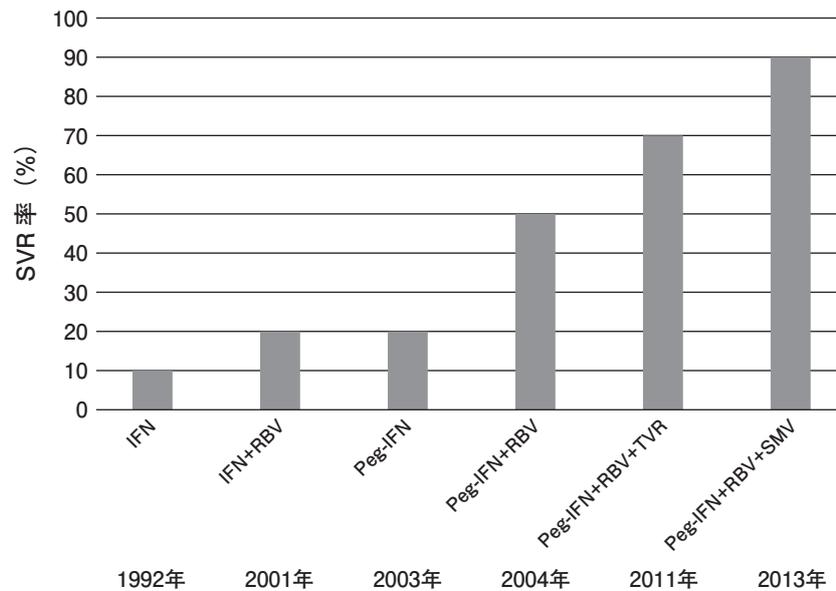


図1 腎機能正常者での genotype 1・高ウイルス量症例における IFN 療法による SVR の変遷
(参考 URL ①より引用)

Peg-IFN + RBV 併用療法, 2013 年に Peg-IFN + RBV + Simeprevir (SMV) 併用療法が保険適用となり, SVR は約 90% まで飛躍的に向上した。

注1) SVR とは, 抗ウイルス療法を終了して 24 週間後の HCV RNA 陰性. IFN 治療では, 治療終了の 24 週間後に効果判定が行われたが, DAA 治療では治療終了の 12 週間後に効果判定がなされるため, SVR12 と表記する。

1-2 IFN を基本としない治療

わが国では 2014 年に IFN フリー, 内服薬のみでの治療であるダクラタスビル+アスナプレビル療法が保険適用, 2015 年にソホスブビル/レジパスビル療法, バリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル療法が保険適用, 2016 年に, エルバスビル+グラゾプレビル療法が保険適用となり, いずれの SVR 率も 95% 以上と高率で, C 型肝炎は根治を目指せる時代となった。ただし, ソホスブビルは, eGFR<30 mL/分/1.73 m² の患者には禁忌であるため, ソホスブビル/レジパスビル療法は透析患者には使用できない。

透析症例の治療を行う場合, ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法とバリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル併用療法には, 国内から多くの使用成績が報告されており, 高い効果と安全性が確立している(表1)。また, エルバスビルとグラゾプレビル併用療法は, 海外での CKD・透析症例において, 高いエビデンスが報告されている(後述)。

2 透析患者での抗ウイルス療法の治療成績

2-1 Peg-IFN 単独療法の多施設共同研究での治療成績⁵⁾

REACH study (Recommendation of Peg-IFN α 2a treatment for hepatitis C patients on Hemodialysis) は, 国内での HCV 感染透析患者に対する Peg-IFN α 2a の有効性と安全性を検討する多施設の前向き介入研究である。参加施設数は 20 施設, 56 人, 年齢中央値 59 (31~70) 歳, 透析歴中央値 7.3 (0.2~42.0) 年の患者を対象に行われた。

治療は genotype に関係なく, 低ウイルス量 (HCV-RNA 5.0 Log IU/mL 未満) は Peg-IFN α 2a 90 μ g/週,

表1 透析患者での抗ウイルス療法の治療選択

genotype 1 型	
●	ダクラタスビル+アスナプレビル (Y93/L31 変異無の症例) 24 週
●	バリタプレビル/リトナビル+オムビタスビル (Y93 変異無の症例) 12 週
●	エルバスビル+グラゾプレビル 12 週
genotype 2 型 (HCV RNA 量: 6.5 Log IU/mL 未満)	
●	Peg-IFN 単独療法 24~48 週

高ウイルス量 (HCV-RNA 5.0 Log IU/mL 以上) は Peg-IFN α 2a 135 μ g/週, 48 週間の治療が行われた。対象は genotype 1 型の高ウイルス量 33 人, 低ウイルス量 8 人, genotype 2 型の高ウイルス量 9 人, 低ウイルス量 6 人であった。全症例の 75% が高ウイルス量であったにもかかわらず 39% (1 型 29%, 2 型 67%) の SVR が得られた。また, genotype 別での SVR が高率となる HCV RNA 量の cut off 値は, 1 型では HCV RNA 量が 5.7 Log IU/mL 未満で SVR 64%, 2 型では HCV RNA 量が 6.5 Log IU/mL 未満で SVR 88% であった。Peg-IFN α 2a 単独療法では, cut off 値を設定して治療した場合, 高い治療効果が得られることが明らかとなった。

2-2 genotype 1 型を対象とした DAA 療法の治療成績
genotype 1 型を対象とした DAA 療法の治療成績は以下となっている (表 2)。

(1) ダクラタスビル (ダクルインゲTM) + アスナプレビル療法 (スンベプラTM) (国内データ)

① 須田らの報告

対象は男性 15 人, 女性 6 人の 21 人。年齢は 63 (50~79) 歳, 透析歴は 7 (1.5~33) 年, HCV RNA 量は 5.7 (2.9~6.8) Log IU/mL, NS5A 耐性変異は Y93 変異 3 人の患者背景。治療はダクルインゲ 60 mg/日 + スンベプラ 200 mg/日を 24 週間内服。結果, SVR12 は 95.2% (20/21) であった⁶⁾。

② 宮崎らの報告

対象は男性 6 人, 女性 4 人の 10 人。年齢は 59~78 歳, HCV RNA 量は 2.9~6.1 Log IU/mL, NS5A 耐性

変異は L31 変異 2 人の患者背景。治療はダクルインゲ 60 mg/日 + スンベプラ 200 mg/日を 24 週間内服。結果は SVR12 が 100% (10/10) であった⁷⁾。

③ 豊田らの報告

対象は男性 16 人, 女性 12 人の 28 人。年齢は 65.5 \pm 9.5 歳, HCV RNA 量は 5.89 \pm 0.91 Log IU/mL, NS5A 耐性変異は 0 人の患者背景。治療はダクルインゲ 60 mg/日 + スンベプラ 200 mg/日を 24 週間内服。結果は SVR12 が 100% (28/28) であった⁸⁾。

④ 川上らの報告

対象は男性 14 人, 女性 4 人の 18 人。年齢は 68 (47~82) 歳, 透析歴は 5.0 (1.0~33.0) 年, HCV RNA 量は 6.0 (4.0~7.0) Log IU/mL, NS5A 耐性変異は 0 人の患者背景。治療はダクルインゲ 60 mg/日 + スンベプラ 200 mg/日を 24 週間内服。結果は SVR12 が 100% (14/14) であった⁹⁾。

(2) オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル療法 (国内データ)

① 厚川の報告

男性 25 人, 女性 6 人の 31 人。年齢の中央値は 64 (49~85) 歳, HCV RNA 量は 5.6 (1.6~6.8) Log IU/mL。オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル合剤 1 日 2 錠を 12 週内服。結果は SVR12 が 96.8% (30/31) であった¹⁰⁾。

② 安部井らの報告

男性 7 人, 女性 2 人の 9 人。年齢の中央値は 68 (57~84) 歳。オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル合剤 1 日 2 錠を 12 週内服。結果は SVR12 が 100% (9/9) であった¹¹⁾。

表 2 末期腎不全・透析症例での genotype 1 型に対する
インターフェロンフリー DAA 療法の SVR

薬 剤	治療期間	SVR	発売
ダクラタスビル + アスナプレビル	24 週	98.70% (76/77) ^{†1}	2014 年
ソホスブビル + レディバスビル	12 週	不可	2015 年
パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル	12 週	97.50% (39/40) ^{†2}	2015 年
グラゾプレビル + エルバスビル	12 週	99.10% (115/116) ^{†3}	2016 年
ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル	12 週	無	2017 年

†1 文献 6~9 より作成。

†2 文献 10, 11 より作成。

†3 文献 12 より作成。

(3) エルバスビル+グラゾプレビル療法 (海外データ)

Rothらは、Lancetに、CKDステージG4とG5（透析患者77.5%を含む）患者を対象とした、エルバスビル+グラゾプレビルの多施設による二重盲検ランダム化試験であるC-SURFERを報告している。エルバスビル50mg/日+グラゾプレビル100mg/日を12週間内服。結果はSVR12が99%（115/116）であった。この中で、NS3/4A変異症例のSVR12は、100%（36/36）、NS5A変異症例のSVR12は、94.1%（16/17）例であり、CKDおよび透析患者の変異症例に対しても高い効果が確認された¹²⁾。

3 透析患者へのDAA療法と今後の課題

3-1 治療適応年齢

国内でのPeg-IFN単独療法の成績であるREACH studyと国内のDAAを用いた研究のSVR率は、genotype 1型においてDAA療法が3倍以上の効果であり、ほぼ100%のSVR率である。2014年にDAAが登場したことから、すでにC型肝炎は根治を目指せる合併症となった。

HCV排除の機序として、IFNは免疫誘導や抗ウイルス蛋白誘導により効果を発現するため、インフルエンザ様症状や血球減少などの副作用が多く発現したが、DAAはHCVに直接作用することから、IFNのような

インフルエンザ様症状や血球減少がなく、副作用も軽微である。この副作用の少なさから、IFN療法時代と比較して、治療対象の年齢が高齢となっている。REACH studyの治療対象は最高齢が70歳、平均年齢57.0±8.3歳、中央値59.0（31～70）歳であったが、DAA療法の治療対象は、須田らの年齢63（50～79）歳、川上らの年齢68（47～82）歳、厚川らの年齢は66歳（49～85歳）で、全体の治療年齢が10歳以上高くなっており、治療最高齢が85歳となっている。

2007年末における慢性透析患者のHCV抗体陽性率と年齢との関係を図2に示す。HCV感染透析患者に対する抗ウイルス療法は、IFN療法時代には、70歳以上の患者は、IFN療法の副作用や合併症を考慮して、施行しないのが一般的であった。しかし、70歳以上の患者のHCV抗体陽性率は非常に高率で、70～74歳で11.6%、75～79歳では10.8%となっており、この有病率の高い集団が治療対象とならなかった。しかし、DAA療法では、いずれの研究からも、これらの年齢に大きな副作用なく治療が可能であり、SVR率はほぼ100%であることから、治療適応の幅が広がった。高齢者でも安全に治療が可能となったことから、基本的に治療年齢の上限はない。

3-2 医療費

1人あたりのDAA治療は230～390万円（治療期間

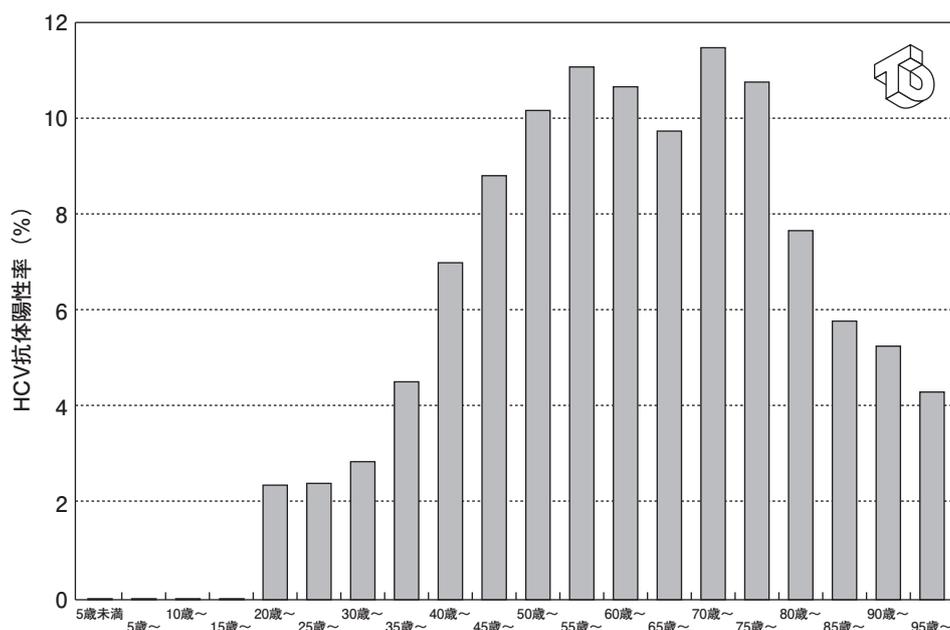


図2 2007年末におけるHCV抗体陽性率と年齢の関係
(文献1より引用改変)

表3 HCV感染透析患者を治療するメリット

患者側
●肝硬変・肝癌への進展予防
●生命予後の改善
●移植腎生着率の上昇
透析施設側
●新規感染率・有病率の低下
●HCV感染患者の感染対策が不要

表4 末期腎不全・透析症例での genotype 2 型に対する
インターフェロンフリー DAA 療法の SVR

薬 剤	治療期間	SVR	発売
ソホスブビル+リバビリン	12 週	不可	2015 年
パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル+リバビリン	16 週	不可	2016 年

12~24 週), IFN 治療では 140~290 万円 (治療期間 48 週) とともに高額であるが, DAA 治療の SVR 率はほぼ 100%, IFN 治療の SVR 率は 40% 未満であることを考慮すると, DAA 治療は割安と言える。ただし, 自己負担^{注2)}は少ないが高額な治療であり, 合併症や年齢から生命予後を考慮, 治療のメリット (表 3) とデメリット (医療費) を勘案して, 治療を行うかどうかを決定する必要がある。

注 2) C 型肝炎に対する IFN フリー治療や IFN 治療を受ける場合, 医療費の公的な助成制度があり, 医療費の患者負担は限定的である。自己負担の上限は, 世帯の市町村民税課税年額 235,000 円未満では月額 1 万円 (これ以外は 2 万円) で, 残りの費用を国と自治体が負担する。

3-3 genotype 2 型に対する治療

もう一つの課題が genotype 2 型に対する治療である。腎機能正常者では, 従来から Peg-IFN+RBV 併用療法において約 80% と高い SVR 率が得られていたが, 2015 年に IFN フリーの DAA 療法である, ソホスブビル+リバビリン併用療法が保険適用となり, SVR 率は 97% まで向上した。しかし, リバビリンはクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下の患者に禁忌であり, 前述のようにソホスブビルは, eGFR<30 mL/分/1.73 m² の患者には禁忌である (表 4)。したがって, genotype 2 型の透析患者での治療は, すでにエビデンスのある Peg-IFN 単独療法が第一選択となる。REACH study の結果から, genotype 2 型に対する Peg-IFN 単独療法で, HCV RNA 量が 6.5 Log IU/mL 未満の患者を選択した場合, SVR が 88% と高率であり, 十分な

効果が期待できる。ただし, 2017 年末には, genotype 2 型の透析患者でも使用できる DAA 治療が登場する予定であり, その効果はほぼ 100% と非常に高く (学会発表されており論文投稿中), 発売まで待機するという選択がある。

おわりに

すでに, 透析患者の HCV genotype 1 型では根治を目指せる時代となった。genotype 2 型においても, 本年末に発売予定の DAA で根治を目指せる可能性が高く, 透析施設での HCV の撲滅は近い将来に可能となる。今後は, HCV 感染透析患者に対する治療を行うメリットとデメリットを勘案して, 治療適応症例には積極的に治療を行うべきである。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説わが国の慢性透析療法の現況 2007 年 12 月 31 日現在。東京: 日本透析医学会, 2008。
- 2) Nakai S, Suzuki K, Masakane I, et al.: Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2008). *Ther Apher Dial* 2010; 14: 505-540.
- 3) Nakayama E, et al.: Prognosis of Anti-Hepatitis C Virus Antibody-Positive Patients on Regular Hemodialysis Therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-1902.
- 4) 透析患者の C 型肝炎治療ガイドライン作成ワーキンググループ: 社団法人日本透析医学会「透析患者の C 型肝炎治療ガイドライン」。透析会誌 2011; 44(6): 481-531.
- 5) Kikuchi K, Akiba T, Nitta K, et al.: Multicenter study of pegylated interferon α -2a monotherapy for hepatitis C virus-infected patients on hemodialysis: REACH study. *Ther Apher*

- Dial 2014; 18 : 603-611.
- 6) 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(7) : 733-740.
 - 7) Miyazaki R, Miyagi K : Effect and Safety of Daclatasvir-Asunaprevir Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Patients on Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2016; 20(5) : 462-467.
 - 8) 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(7) : 741-747.
 - 9) Kawakami Y, et al. : Pharmacokinetics, efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir in dialysis patients with chronic hepatitis C : pilot study. *J Viral Hepat* 2016; 850-856.
 - 10) Atsukawa M, Tsubota A, Koushima Y, et al. : Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dialysis patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2017 Apr 29. doi : 10.1111/hepr.12910. [Epub ahead of print]
 - 11) 安部井誠人, 他 : 血液透析療法中慢性腎不全合併C型肝炎ウイルス感染症に対するOmbitasvir/Paritaprevir/Ritonavir療法の効果. *肝臓* 2016; 57(10) : 565-567.
 - 12) 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; 17; 386(10003) : 1537-1545.

参考 URL

- ‡1) 日本肝臓学会「C型肝炎治療ガイドライン (第5.4版) 2017年4月発行」http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c