

慢性 C 型肝炎 西伊豆早朝カンファランス H23.6 仲田和正

Chronic Hepatitis C Infection, (Clinical Practice) NEJM, June 23.2011

著者：Hugo R.Rosen M.D.、コロラド医学校医学部、胃腸・肝臓科

NEJM、June23,2011 に慢性 C 型肝炎の総説がありました。

C 型肝炎の治療で大変大きなブレイクスルー (breakthrough) があり大興奮の総説でした。

今まで、C 型肝炎の標準治療は genotype の種類に関わらず、Peginterferon(ペガシス、ペグイントロン)と ribavirin (レベトール、コペガス)の二者併用でした。

NEJM のこの号で、この二つに加えて protease inhibitor

(teleprevir か boceprevir) を追加する三者併用のランダム

トライアル報告が 2 題発表され、その優れた効果が明らかになり、

同時にこの慢性 C 型肝炎の総説が掲載されました。

今後、C 型肝炎治療はこの三者併用になっていくのはほぼ確実と思われます。

国内の 2011 年慢性 C 型肝炎治療ガイドラインもまだ改正されていません。

(<http://www.c-kan.net/m-personnel/hc-peg/guideline/03.html>)

Up to Date には protease inhibitor については多少言及がありました。

世界最新の HCV 総説です！

米国の HCV 罹患の最大の原因は非合法薬静注だそうで、非合法薬使用する患者の何と 45%以上が HCV に罹患しているそうです。

小生、アメリカって行ったことないけど、つくづく恐ろしい国だなあと思いました。銃創の死者も年間なんと 2 万人を超えているし・・・。

小生の亡父が、昔胃潰瘍の手術時に輸血を受けて HCV になり、

40 年後に肝癌になりました。HCV は 30 年で 15 から 30%に肝硬変を起し、更に HCV 肝硬変では年間 1 から 3%で肝癌を起こすとのこと。

「HCV 肝硬変 30 年 30%、肝癌年間 3%」と覚えておけば良さそうです。

この著者は HCV 治療前に肝生検して線維化の評価をするよう勧めています。

ウイルス量、genotype と肝線維化は相関がないそうです。

線維化が高度の場合、肝硬変になる可能性が高く、抗ウイルス治療が勧められます。

線維化高度とは、Metavir stage 2 (血管を含む領域以外に線維化) 以上、

または Ishak stage 3 (門脈域間の bridging) 以上の時です。

従来の Peginterferon と ribavirin 併用は、genotype 1 (日本人は 1b が多い)で効きにくく 48 週、genotype 2、3 では 24 週治療します。
HCV RNA が高い (60 万または 80 万 IU/ml 以上) と治療しにくいそうです。

治療中、いつ HCV RNA が消失するかはよく見なければなりません。
RVR (rapid virological response)は治療 4 週で HCV RNA が消失して万歳 1 回、
EVR (early virological response) は治療 12 週で HCV RNA 消失で万々歳、
そして SVR (sustained virological response) は持続して HCV RNA 消失で
万歳三唱ということになります。
RVR が見られれば治療期間を 48 週から 24 週に半減できる可能性があります。

HCV 治療には人種差があるそうで、黒人は白人に比し治りにくく、
これは 19 番染色体の SNPs (single-nucleotide polymorphisms)の有無
などによるそうです。

Peginterferon と ribavirin に Protease inhibitor (teleprevir または boceprevir)
を加える三者併用で初回治療でも再治療でも治療率は有意に上がったそうです。
teleprevir の副作用は発疹、痒み、貧血、胃腸症状。
boceprevir の副作用は貧血、味覚異常で、boceprevir の貧血は
エリスロポエチンを要することがあるそうです。

この総説の中でへーと思ったのは、前もってスタチンを使用している
HCV 患者は治療予後が良いのだそうです。
これは HCV 成熟に欠かせない脂肪代謝を阻害するためのようです。

肝臓の硬度 (liver stiffness) を非侵襲的に計測する Fibroscan、
Echosens などの transient elastography は、肥満者では正確でなく
FDA で承認されていないそうです。

今後 HCV の治療反応率 80%となれば (十分可能だそうです) 10 年後には
肝硬変 15%、肝癌 30%、肝疾患死亡 34%減少するだろうとのこと。

NEJM 「慢性 C 型肝炎」総説の要点は以下の 20 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....
NEJM 「慢性 C 型肝炎」総説最重要点

- 1 . 米国の非合法薬静注歴者の HCV 罹患率 45%以上！
- 2 . HCV は 30 年で 15 から 30%に肝硬変起こす。
- 3 . HCV 肝硬変で年間 1 から 3%で肝癌起こす。
- 4 . 肝生検の線維化評価で予後判定できる。
- 5 . ウイルス量、genotype と線維化の間に関連はない。

- 6 . 線維化高度 (Metavir2 以上、Ishak3 以上) なら抗ウイルス治療開始！
- 7 . 全 HCV genotype の従来標準治療は Peginterferon と ribavirin 併用。
- 8 . genotype 1 は 48 週、genotype 2、3 は 24 週治療する。
- 9 . HCV RNA60 万あるいは 80 万 IU/ml 以上でウイルス消失率低い。
- 10 . RVR(rapid virologic response)は治療 4 週で HCV RNA が消失すること。

- 11 . EVR(early virologic response)は治療 12 週で HCV RNA が消失。
- 12 . genotype1 で初期 HCV RNA40 万 IU/ml 以下なら 48 週を 24 週に短縮可能。
- 13 . 黒人が治癒しにくいのは 19 番染色体上の SNPs などによる。
- 14 . peginterferone+ribavirin に protease inhibitor 使用で治癒率上がる。
- 15 . Protease inhibitor は teleprevir と boceprevir がある (FDA 承認済み)。

- 16 . teleprevir 追加で HCV 再発患者でも高率に SVR 得られる。
- 17 . teleprevir の副作用は発疹、痒み、貧血、胃腸症状。
- 18 . boceprevir の副作用は貧血、味覚異常。
- 19 . boceprevir の貧血はエリスロポエチンを要することあり。
- 20 . 治療反応率 80%なら 10 年後肝硬変 15%、肝癌 30%、肝疾患死亡 34%減少する。

.....

慢性 C 型肝炎 西伊豆早朝カンファランス H23.6 仲田和正
 Chronic Hepatitis C Infection、(Clinical Practice) NEJM, June 23.2011

著者：Hugo R.Rosen M.D.、コロラド医学校医学部、胃腸・肝臓科

【症例】

45 歳男性、生命保険の健康診断で AST80、ALT110 を指摘。以前、非合法薬を静注したことがある。HCV 抗体と HBs 抗体陽性、HAV 抗体、HIV 抗体は陰性。HCV の genotyping では 1b、ウイルス量は 2,460,000IU/ml。CBC 正常、血小板 $220 \times 10^9/L$ 。腹部エコー正常、この患者の治療は？

1 . 臨床的問題

HCV 感染は全世界で 1 億 8 千万人が罹患していると見られる。
西欧での慢性肝炎、肝硬変、肝癌の主因であり肝移植の第 1 の適応疾患である。
6 つの genotype があるが genotype1 は南北アメリカ、ヨーロッパの HCV の大半を占める。

HCV 感染の主なリスク因子は非合法薬 (illicit injection drug) の静注であり
米国では 20 歳から 59 歳までの非合法薬静注歴のある者の HCV 罹患率は
45%以上である。
その他のリスク因子としては 1992 年以前の輸血歴、複数のセックスパートナー、
透析等の医原性原因があるが 15 から 30%はリスク因子がみられない。

HCV 感染の自然歴は多様であるが 30 年の間に 15 から 30%は肝硬変を起こす。
ウイルス量や genotype と線維化との間に関連はない。
HCV による肝硬変では年間 1 から 3%が肝癌を起こすのでフォローが必要である。

線維化が高度の場合 (Metavir stage 2 または Ishak stage 3) は
]肝硬変のリスクが高いため抗ウイルス治療が推奨される。
線維化の量により予後が推測できる。
Ishak fibrosis score 2 では 6 年間の肝移植または肝臓関連死は 4%だが
Ishak score 6 だと 28%になる。

HCV は envelope をもつ flavivirus であり 1989 年に初めてクローニングされた。
Positive-stranded viral RNA を持ち 9600 の nucleotides からなり 3000 の
アミノ酸を encode(遺伝暗号化)する。
細胞表面に接着すると 受容体を介して endocytosis により細胞内に入る。
細胞質でウイルス産生物が認識されてインターフェロン (
すべてのウイルスに対し非特異的防御作用あり)、 proinflammatory cytokine が
産生され mRNA への転写因子が活性化される。
Interferon- γ 、 interferon regulatory factor 3(IRF-3)target gene、
lambda(type3) interferon などが産生され感染制御のための免疫応答が成熟していく。

HLA class II と I alleles により起こる CD4+T 細胞と cytotoxic CD8+T 細胞の
協同作用は急性 HCV 感染のコントロールに極めて重要である。
Cytotoxic CD8+T 細胞が標的とするウイルスの抗原決定基 (epitope) が
突然変異するとウイルスは排除を免れる。
機能障害を起こした T 細胞上の inhibitory receptor の増加 (up-regulation)
も慢性感染で T 細胞機能不全を起こすもう一つのメカニズムである。

2 . Strategies and Evidence

a. 診断と臨床ステージング

肝生検は肝線維化評価のスタンダードであり予後判定と意思決定に役立つ。HCV 感染の病理パターンは、肝実質のリンパ球浸潤、門脈部リンパ濾胞、胆管の反応性変化などである。

しかし生検は金がかかり侵襲的で 1 ~ 5% は入院を要し合併症がある。またサンプリングエラーや、判定者による違いもある。

肝線維化の計量にはいくつかの方法がある。AST(GOT)対血小板数比 (APRI: aspartate aminotransferase : platelet ratio index) や、
2 macroglobulin, 2 globulin、 globulin、 apolipoprotein A-I、
-glutamyltransferase、 total bilirubin、 hyaluronic acid などの評価がある。

これらの線維化検出の感度は 41 から 94%、特異度は 44 から 95% である。軽症から中等よりもより進行した線維化や肝硬変を見つけるによい。Assay を組み合わせた方が (APRI と FibroSURE、 HepaScore など) より正確であり半分の患者で生検の必要がなくなる。

【線維化のステージング、色々】

Metavir Scoring System

Stage1 : 軽度の線維化

Stage2 : 血管を含む領域以外に線維化が伸びている

Stage3 : bridging fibrosis

Stage4 : 肝硬変

Batts-Ludwig System

Stage1 : 門脈部線維化

Stage2 : 門脈周辺或いは初期 bridging fibrosis、構造 (architecture) 変化なし

Stage3 : 線維化と構造変化

Stage4 : 肝硬変

Ishak system

Stage2 : 大抵の門脈域に線維化

Stage3 : 門脈域間の bridging

Stage4 : bridging 著明

Stage5：不完全肝硬変（bridging と時に nodules）

Stage6：肝硬変

b. インターフェロンを基本とする抗ウイルス治療

HCV 治療に関しては実質的な進歩が見られた。

治療目標は HCV 感染による合併症と死亡を予防することであり、線維化のステージに関わらず cryoglobulinemia などの肝外症状も治療適応である。

過去 10 年、ランダム研究から pegylated interferon

(peginterferon：ペガシス、ペグイントロン) と ribavirin（レベトール、コペガス）併用が全 HCV genotypes の標準治療となった。

ペガシスとペグイントロンの二つの peginterferon が head-to-head（ガチンコ）比較で同等の効果、安全性が示された。

Genotype1 の患者で peginterferon と ribavirin(レベトール、1000 から 1200 mg/日、日本では 600 から 1000 mg/日 分 2) 48 週で、40 から 50%で効果があった（抗ウイルス治療終了後 24 週で HCV RNA が検出されない）。

Genotype1 患者で、これよりも短期間の治療だとウイルス消失率は低く、再発率が高い。一方、Genotype2、3 は米国では HCV 患者の 4 分の 1 を占めるが、peginterferon と ribavirin800 mg、24 週でウイルス消失率は 70 から 80%であった。ウイルス消失が持続することは永久的治癒につながる。

Genotype に関わらず治療前の HCV RNA が高い（HCV RNA が 60 万 IU/ml 以上、あるいは他の研究では 80 万 IU/ml 以上）とウイルス消失率（sustained virologic response）は低い。また、抗ウイルス治療をキチッとやった患者（better adherence）ほどウイルス消失率は高い（インターフェロン総量の 80%以上、治療予定期間の 80%以上）。副作用として発熱、インフルエンザ様症状、頭痛、血球減少、疲労感、食欲不振、うつ状態、不安感などがあり治療中断の原因となる。

治療時、ウイルスの動態力学（viral kinetics）は治療に対する反応の予測として有用であり治療期間決定のガイドになる。

EVR (Early Virologic Response)は治療後 12 週で HCV RNA が最低 $2\log_{10}$ IU/ml であるかまたは完全消失することをいう。

EVR が無い場合、sustained virologic response の陰性反応予測値（negative predictive value）は非常に高い。

RVR (Rapid Virologic Response) は治療 4 週で HCV RNA が検出できない（50IU/ml 未満）ことをいう。

RVR は sustained virologic response を示唆するものであり、また治療期間を短縮できる患者の拾い出しができる。

最近の7つのランダム試験のメタアナライシスでは、genotype1 でベースラインのHCV RNAが低い(40万 IU/ml未満)患者で、RVRが見られた場合、標準の48週間の治療を24週に短縮することができた。

人種差も抗ウイルス治療の重要な予後予測指標である。

黒人は白人に比べ SVR (sustained virologic response) となる確率が低い(28%対52%)。この人種差については今まではっきりしなかったが、最近の研究で19番染色体上の Interleukin-28B 遺伝子 (IL28B : Interferon lambda-3 をエンコードする) 上またはその近くの SNPs (single-nucleotide polymorphisms) が抗ウイルス治療成功の高い予測因子であることがわかった。

また rs12979860 SNPs の C allele (対立遺伝子) がホモ接合の場合、TT genotype に比し治療率は倍増する。C allele は黒人よりも白人、アジア人に多い。

Viral Resistance to Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C 研究 (VIRAHEP-C) によると、HCV genotype1 感染者で治療前の HCV-specific CD4+細胞の反応は白人よりも黒人で有意に低く低率の SVR (sustained virologic response) と相関した。またこの研究で、PD-1 (programmed death1) receptor の高い表出は HCV-specific CD8+細胞障害を反映し、SVR と逆相関した。

* Peginterferon と ribavirin の併用で予後良好となる因子は以下の通りである。

【一般的予後良好因子】

- ・ HCV genotype 1 以外であること
- ・ ベースラインのウイルス量が低い
- ・ 白人であること
- ・ interleukin28 genotype
- ・ 線維化がない
- ・ 体重 85 kg未満
- ・ 女性
- ・ ALT(GOT)比 (ALT 値/ALT 正常値) 3 以上
- ・ HCV 特異的な免疫反応

【治療前の予後良好因子】

- ・ インスリン抵抗性や脂肪肝がない。
- ・ スタチンを使用している。

【治療中の予後良好因子】

- ・治療中の反応がよい (RVR または EVR)

(なお RVR とは: Rapid virologic response: 治療 4 週で HCV RNA < 50/ml。

EVR とは: Early virologic response: 治療 10 週で HCV RNA が最低 $2 \log_{10}$ IU/ml が完全消失)

- ・治療のコンプライアンスがよい
- ・ribavirin 標準量を使用

c. 直接作用する抗ウイルス薬 (Directly acting antiviral agents)

HCV の分子構造、生活環の研究から、HCV に直接作用する抗ウイルス薬が造られた。その目的は、インターフェロンを使用する治療より、より少ない副作用、優れた効果である。HCV 複製に必要な HCV の酵素すべてが標的となりうる。

Nonstructural 3 (NS3) serine protease inhibitor の研究が最も進んでいる。これは複製を阻止するだけでなく NS3/4A serine protease をブロックして HCV polyprotein、IF promoter stimulator の切り離しを阻止し肝細胞内の自然免疫復活を助ける。

二つの protease inhibitor、すなわち telaprevir と boceprevir が FDA により最近承認された。PROVE (Protease Inhibition for Viral Evaluation) 1 トライアルと PROVE2 トライアルは未治療の genotype1 HCV 患者に protease inhibitor を使用したもので、SVR (sustained virologic response) はそれぞれ 61% と 69% であった。このトライアルでは peginterferon と ribavirin を 24 週、telaprevir を 12 週 (T12PR24) 使用した。

Peginterferon と ribavirin の標準治療に比べ、telaprevir の追加により HCV RNA 消失までの期間の median はより短くなった (113 日対 30 日以下)。

telaprevir の副作用は発疹、痒み、貧血、胃腸症状であった。

HCV 再発 (治療終了後 24 週以内に HCV RNA 検出) は、telaprevir と peginterferon のみで ribavirin を投与しなかった場合 (T12P12)、48% に上り、ribavirin 併用が telaprevir 耐性株出現阻止 に重要であることを示している。

NEJM 今週号掲載の ADVANCE 研究 (A new direction in HCV care:

A study of Treatment-Naïve Hepatitis C Patients with Telaprevir) は Phase 3 のランダム研究であるが、Telaprevir と Peginterferon-ribavirin を 12 週あるいは、

8 週継続後 4 週プラセボを投与した。Extended rapid virologic response (ERVR) は治療 4 週、12 週で HCV RNA を検出できない (< 25IU/ml) ことが定義であるが、12 週で ERVR 達成できなかったときは peginterferon-ribavirin を更に 36 週、計 48 週投与した。

Telaprevir 治療群の半数以上で ERVR が得られ 24 週治療により 80% で SVR (sustained virologic response) が得られた。

Telaprevir の他の研究と同様、治療失敗は genotype1b よりも genotype1a で多かった。

NEJM 今週号掲載の REALIZE 研究 (Retreatment of Patients with Telaprevir-based Regiment to Optimize Outcomes) では、Peginterferon-ribavirin に telaprevir を追加することにより、以前治療後、再発した患者でも高率に SVR (sustained virologic response) が得られた。

SPRINT-1 (Serine Protease Inhibitor Therapy 1) トライアルと SPRINT-2 トライアルでは、Peginterferon alfa-2b と ribavirin に加え boceprevir を未治療の HCV genotype1 患者に使用して有効であった。また最近の研究では既治療患者に対して使用しても有効であった。

これらのトライアルでは、まず peginterferon-ribavirin を 4 週間先行して (lead-in phase) 使用しウイルス量を減らしてから boceprevir を使用することにより耐性株発生リスクを減少させている。

SPRINT-2 では治療に対する反応に応じて対応を変化させている。

HCV RNA が治療 8 週で陰性で、かつ 24 週まで陰性なら peginterferon-ribavirin 先行使用のあと 24 週 boceprevir を使用している。

SVR (sustained virologic response) 率は 28 週使用群が 63%、48 週使用群が 66% であり黒人より白人で治癒率は高かった。

Peginterferon-ribavirin の先行使用中 HCV RNA が $1.0 \log_{10}$ IU/ml 未満になった場合、治癒率 (virologic failure) が高かった。

Boceprevir の副作用は貧血 (多くの患者でエリスロポエチン使用を要する)、味覚異常 (dysgeusia : telaprevir よりも多い) があり発疹は telaprevir より少ない。

もし抗ウイルス治療の反応率が 80% になれば (将来十分可能な値である)、数学的モデルでは、10 年後に肝硬変は 15%、肝癌は 30% 減少し肝疾患死亡は 34% 減少する。

3. まだよくわからないこと (areas of uncertainty)

肝臓の硬度 (liver stiffness) を非侵襲的に計測する Fibroscan、Echosens などの transient elastography は、transitory vibration による横断波 (shear wave) 速度を計測するものである。臨床的に有意な線維化 (Metavir score 2 以上) が定義されている。

しかしこの方法は肥満者では正確でなく FDA で承認されていない。

従来 CT や MRI で線維化を知るには更なる研究が必要である。

Peginterferon-ribavirin 治療は今後も治療の基幹として残るであろうが、HCV 治療のオプションは急速に将来拡大するであろう。

例えば

- ・ nucleoside/nonnucleoside polymerase inhibitors
 - ・ inhibitors of NS4B、NS5A proteases
 - ・ modulators of immune response
 - ・ 脂肪代謝を障害する薬 (HCV 粒子の製造、成熟に不可欠)
- などがある。

最近のパイロットスタディでは、抗ウイルス薬の経口剤組み合わせによりインターフェロン使用なしに HCV を治療できる可能性が出てきた。

HCV 治療の現在の米国のガイドラインは、抗ウイルス薬出現以前に作られたものである。

4. さて冒頭の症例に対して

【症例】

45 歳男性、生命保険の健康診断で AST80、ALT110 を指摘された。

以前、非合法薬を静注したことがある。HCV 抗体と HBs 抗体陽性。

HAV 抗体、HIV 抗体は陰性。HCV の genotyping では 1b、ウイルス量は 2,460,000IU/ml。

CBC 正常、血小板 $220 \times 10^9/L$ 。腹部エコー正常、この患者の治療は？

この患者のウイルス量は高値である。

HCV 患者では肝不全のリスクが高いのでこの患者では A 型肝炎ワクチンを接種すべきである。

HBV も曝露歴がなければワクチン接種する。

抗ウイルス治療の禁忌である「うつ病」にも注意が必要であり、抗ウイルス治療の副作用についてムンテラする。

肝生検なしで治療を始める医師もいるが、著者はまず肝生検して線維化の程度を評価する。Metavir score 2 以上の有意な線維化があれば、peginterferon-ribavirin と NS3/4A protease inhibitor (telaprevir か boceprevir) の 3 者併用を行う。

最近のランダム研究のデータからは、telaprevir と peginterferon-ribavirin 投与を 12 週間行う。

治療開始後 4 週から 12 週にかけて HCV RNA が陰性なら、さらに peginterferon-ribavirin のみを 12 週追加する。

もし ERVR(extended rapid virologic response)が得られなければ、peginterferone-ribavirin を 36 週間投与する。

Boceprevir を使用する場合、新 FDA ガイドラインでは、peginterferon-ribavirin を 4 週先行投与 (lead-in phase) し、治療開始後 8 週から 24 週にかけて HCV RNA 陰性なら boceprevir を 24 週 (総計 28 週) 投与する。

もし 8 週から 24 週にかけて陽性で、24 週目に陰性になっていれば、peginterferon-ribavirin と boceprevir 更に 8 週併用した後、peginterferon-ribavirin を 12 週 (総計 48 週) 投与する。

もし患者の肝線維化が軽度で、かつ患者が治療をいやがるようなら、新たな治療薬が登場するまで待つのも一法であろう。

.....

NEJM「慢性 C 型肝炎」総説最重要点

- 1 . 米国の非合法薬静注歴者の HCV 罹患率 45% 以上 !
- 2 . HCV は 30 年で 15 から 30% に肝硬変起こす。
- 3 . HCV 肝硬変で年間 1 から 3% で肝癌起こす。
- 4 . 肝生検の線維化評価で予後判定できる。
- 5 . ウイルス量、genotype と線維化の間に関連はない。

- 6 . 線維化高度 (Metavir2 以上、Ishak3 以上) なら抗ウイルス治療開始 !
- 7 . 全 HCV genotype の従来標準治療は Peginterferon と ribavirin 併用。
- 8 . genotype 1 は 48 週、genotype 2、3 は 24 週治療する。
- 9 . HCV RNA60 万あるいは 80 万 IU/ml 以上でウイルス消失率低い。
- 10 . RVR(rapid virologic response)は治療 4 週で HCV RNA が消失すること。

- 1 1 . EVR(early virologic response)は治療 12 週で HCV RNA が消失。
- 1 2 . genotype1 で初期 HCV RNA40 万 IU/ml 以下なら 48 週を 24 週に短縮可能。
- 1 3 . 黒人が治癒しにくいのは 19 番染色体上の SNPs などによる。
- 1 4 . peginterferone+ribavirin に protease inhibitor 使用で治癒率上がる。
- 1 5 . Protease inhibitor は teleprevir と boceprevir がある (FDA 承認済み)。

- 1 6 . teleprevir 追加で HCV 再発患者でも高率に SVR 得られる。
- 1 7 . teleprevir の副作用は発疹、痒み、貧血、胃腸症状。
- 1 8 . boceprevir の副作用は貧血、味覚異常。
- 1 9 . boceprevir の貧血はエリスロポエチンを要することあり。
- 2 0 . 治療反応率 80%なら 10 年後肝硬変 15%、肝癌 30%、肝疾患死亡 34%減少する。