

[改訂新版]

C型肝炎 最前線

新世代のDAAをどう使うか
IFNの使い方はどう変わるか

[原著] 飯野四郎 元聖マリアンナ医科大学教授

[改訂] 鈴木通博 聖マリアンナ医科大学教授
四柳 宏 東京大学医学部准教授

日本医事新報社

2) 宿主側因子

① IL28B 遺伝子多型

IFN 治療成績に影響を与える宿主側因子として、性や年齢、人種差、線維化進展度やインスリン抵抗性などが知られていたが、いずれの因子も治療効果を予測するにはその影響は小さく、宿主側因子による治療効果予測は長らく困難であった。

2009年、Tanaka らをはじめとする日本のグループと、ヨーロッパ、米国の3つのグループがほぼ同時期に、ゲノムワイド関連解析により、宿主の19番染色体のIL28B (IFN- λ 3) 遺伝子近傍の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が治療成績に大きな影響を与えることを明らかにした (図 4.31)。

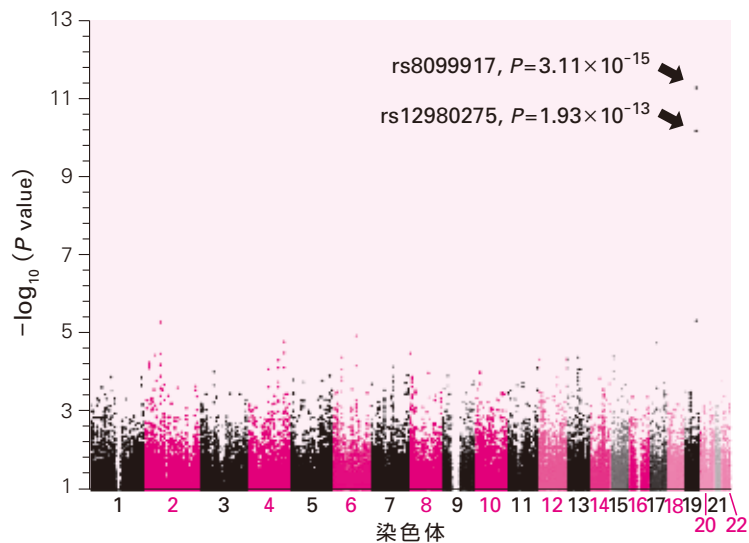


図 4.31 Genotype 1 治療不応例の SNP 解析 (19 番染色体上の 2 つの SNP が治療成績と強く関連)

(Tanaka Y, et al : Nat Genet 41(10) : 1105-9, 2009)

表 4.17 PEG-IFN・リバビリン併用療法の治療無効に関連する因子

因子	オッズ比	95% 信頼区間	P value
rs8099917 (G allele)	37.68	16.71 ~ 83.85	< 0.0001
年齢	1.02	0.98 ~ 1.07	0.292
性別 (女性)	3.32	1.49 ~ 7.39	0.003
再治療例	1.12	0.55 ~ 2.33	0.75
血小板数	0.93	0.87 ~ 1.01	0.08
Aminotransferase 値	1	0.99 ~ 1.00	0.735
Fibrosis stage	1.1	0.73 ~ 1.66	0.658
HCV-RNA 量	1.01	0.99 ~ 1.02	0.139

(Tanaka Y, et al : Nat Genet 41(10) : 1105-9, 2009 改変)

Tanaka らは、最も影響のある SNP である rs8099917 について、メジャーホモ接合体 (TT) を持つ患者の治療反応性が良好であるのに対し、ヘテロ接合体 (TG)・マイナーホモ接合体 (GG) といったマイナーアレル (G) を持つ患者の治療反応性が不良であることを報告した (表 4.17)。

米国の Ge らによれば、IL28B 近傍の rs12979860 の SNP (メジャーアレル : C, マイナーアレル : T) が最も影響があり、CC の治療反応性は良好、CT・TT の治療反応性は不良である。rs8099917 と rs12979860 の SNP の表現型は日本人ではほぼ一致しており、一方がメジャーホモ接合体であれば、もう一方もメジャーホモ接合体であるという関係にある。これは連鎖不平衡と呼ばれ、周辺に存在する複数の SNP でも同様の関係にある。

また Ge らのグループは、人種間でメジャーアレルの頻度が異なり (図 4.32)、PEG-IFN・リバビリン併用療法の治療効果と関連すること、すなわち IL28B 遺伝子多型の表現型の頻度の違いが、人

種間の IFN 反応性の違いの原因であることを明らかにした。

さらに、同グループは HCV の急性感染時の HCV の自然排除にも IL28B 遺伝子多型が関連することを報告している (図 4.33)。

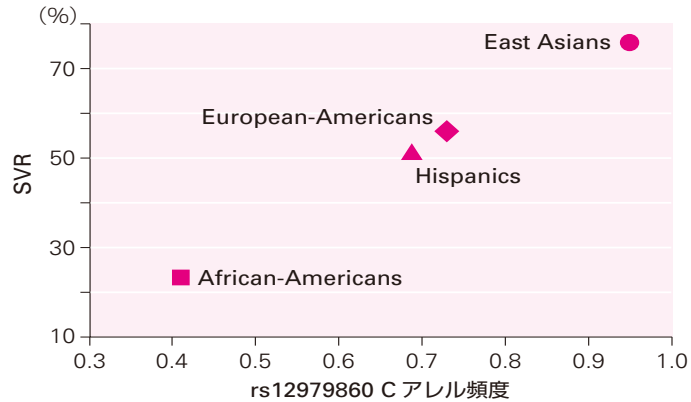


図 4.32 人種別にみた rs12979860 メジャーアレル (C) の頻度と SVR 率の相関 (Ge D, et al : Nature 461; 399-401, 2009)

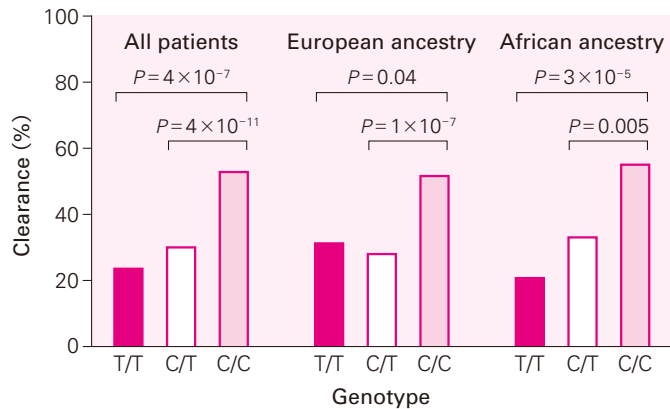


図 4.33 rs12979860 遺伝子多型と HCV 排除率の相関 (Thomas DL, et al : Nature 461; 798-801, 2009)

② IFN-λ4 ΔG/TT 遺伝子変異

2013 年, Prokunina-Olsson らにより IFN-λ3 の上流に位置する新規 IFN 遺伝子の存在が明らかとなり IFN-λ4 と命名された (図 4.34)。IFN-λ4 は, 他の IFN-λ と同様, III 型 IFN 受容体と結合することにより, Jak/STAT 系を介して IFN 誘導遺伝子 (ISGs) を発現する。

IFN-λ4 は, exon 1 に位置する ΔG/TT (rs368234815 [当初は ss469415590 と表記]) のフレームシフト変異によって制御されている。rs368234815 が ΔG アレルの場合は全長の IFN-λ4 蛋白が作られるのに対し, TT アレルでは IFN-λ4 全長蛋白は作られない。

IFN-λ4 ΔG アレルは, 連鎖不平衡によりアジア人では大半が rs12979860 -T アレルで, rs8099917 -G アレルである。しかし,

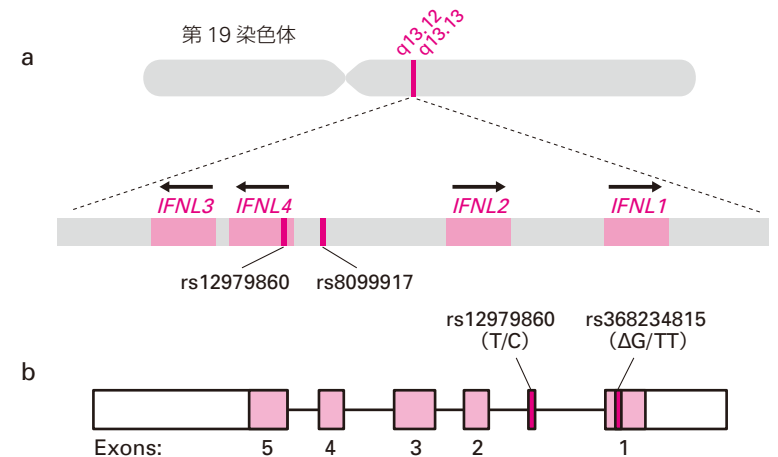


図 4.34 IFN-λ の遺伝子座と rs12979860 と rs8099917 の位置 (a) IFN-λ4 の構造と rs12979860 および rs368234815 の位置 (b) (Prokunina-Olsson L, et al : J Interferon Cytokine Res 34(11): 829-38, 2014)

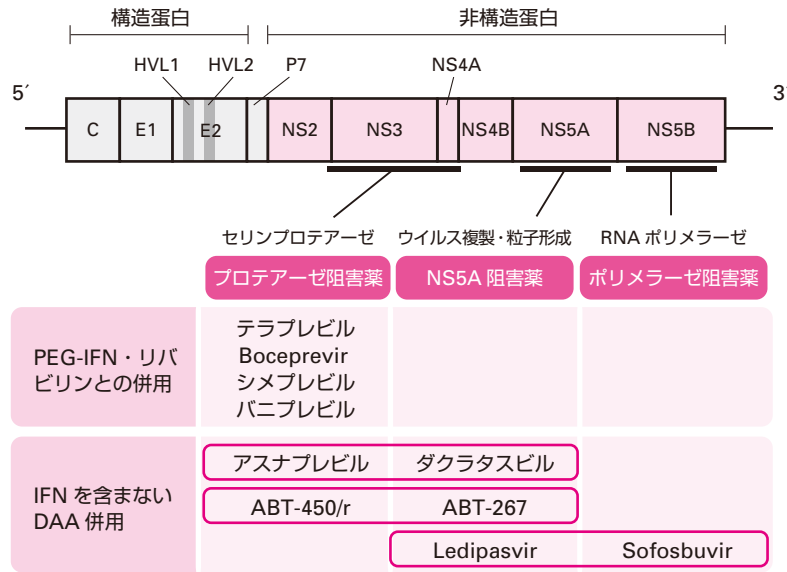


図 5.1 HCV ゲノムの構造と DAAs

5.1.1 プロテアーゼ阻害薬

HCV はプラス鎖 RNA ウイルスであり、HCV RNA から約 3000 アミノ酸からなる蛋白(polyprotein)が翻訳される。Polyprotein は、宿主由来の酵素(シグナルペプチダーゼ) およびウイルスの持つ酵素(NS2/3 プロテアーゼ, NS3/4A プロテアーゼ)により、多くの蛋白質へ切り分けられる。NS3/4A プロテアーゼは、プロセッシングの際に非構造蛋白を切断する酵素である。

プロテアーゼ阻害薬は、NS3/4A プロテアーゼをコードする NS3/4A 蛋白に結合し、酵素の作用を阻害する。ウイルスの複製が行われなくなるため、有効であればウイルス増殖は停止する。

プロテアーゼ阻害薬は、耐性プロファイルから第1世代と第2世

代とに大別される。第1世代にはテラプレビル(テラビック®)と Boceprevir(本邦未発売)が含まれ、第2世代にはシメプレビル(ソプリアード®)、バニプレビル(バニヘップ®)、アスナプレビル(スンベプラ®)、ABT-450が含まれる。

5.1.2 NS5A 阻害薬

NS5A は明らかな酵素活性は持たず、蛋白としての機能は十分解明されていないが、HCV の細胞内での複製およびウイルス粒子形成において中心的な役割を果たすことが明らかとなっている。NS5A 阻害薬はこれらの機能を阻害し、強い抗ウイルス効果を示す。NS5A 阻害薬には、ダクラタスビル(ダクルインザ®)、ABT-267, Ledipasvir がある。

5.1.3 ポリメラーゼ阻害薬

ポリメラーゼ阻害薬は、NS5B 領域の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害する薬剤で、核酸型と非核酸型に大別される。核酸型の Sofosbuvir がある。

5.2 プロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法

5.2.1 テラプレビルによる3剤併用療法

2011年に日本初の DAAs として、テラプレビル・PEG-IFN・リバビリンによる3剤併用療法が genotype 1 高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対し承認された。この3剤併用療法により治療期間は

5.4 C型肝炎治療の今後の展望

C型肝炎の治療は生命予後の改善，生活の質の向上を目的とするものである。したがって，C型肝炎の自然史がわからなければ，治療の必要性は判断できない。ただし，PNALT (persistent normal ALT) の症例からの発癌が複数の肝炎コホートの観察研究で明らかにされていることを考えると，ALT 正常であっても治療の適応があると考えられる。

NS3, NS5A, NS5B などのウイルス蛋白の作用を抑える DAA 製剤が，続々と臨床の場に登場してきている (図 5.8)。これらの薬により，多くの症例でウイルスの排除が可能である。現在のところ genotype 1 の症例の治療が先行しているが，今後は様々な genotype の症例の治療が可能になるはずである。

DAA 製剤のみを用いた治療 (DAA combo) に関しては，学会や論文での成績の公表が頻繁に行われており，最新のエビデンスはそこから得る必要がある。ここでは DAA combo を使った治療を行う上での原則と考えられることを述べておく。

5.4.1 DAA combo の薬剤選択

DAA combo のレジメンを選択するにあたっては，以下の4点について考える必要がある。

- ① ベースラインに薬剤耐性変異が存在するかどうか
- ② 薬剤耐性の生じやすい薬かどうか
- ③ DAA の使用歴があるかどうか
- ④ 副反応

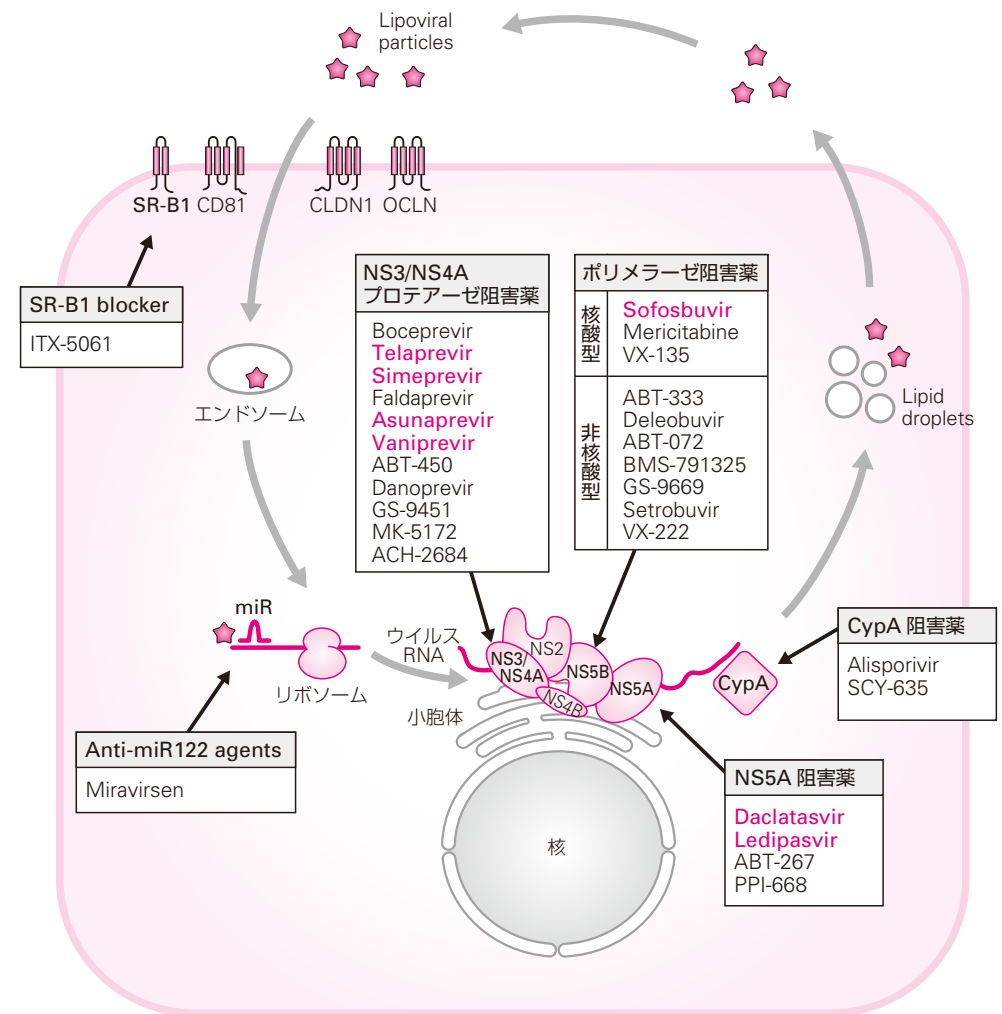


図 5.8 主な DAA 製剤の作用点

(Manns MP, et al : Nat Rev Drug Discovery 12: 595-610, 2013 改変)