

総説

C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の歩みと現状

杉山和夫

行徳総合病院 ドック健診センター

【要旨】

C 型肝炎は C 型肝炎ウイルスによって発症し、C 型慢性肝炎・肝硬変に至ることが少なくない。当初、C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬はインターフェロン（interferon : IFN）製剤のみで、副作用が強いうえ治療効果は不十分であった。2000 年代にはペグ化インターフェロンとリバビリンの併用などを経てウイルス学的持続陰性化（sustained virological response : SVR）率は約 50%に改善された。

2010 年代に入ると直接作用型抗ウイルス薬（direct acting antiviral : DAA）が開発され SVR 率は 80%程度に向上したが、IFN とリバビリンを併用する必要があり（IFN ベース DAA）、副作用も多かった。また、肝硬変患者、重度腎障害患者への投与はできなかった。

その後、IFN 併用を必要としない DAA（IFN フリーDAA）が次々と開発され、90%以上の高い SVR 率と安全性の大幅な向上が得られた。現在、3 剤の IFN フリーDAA（ソホスブビル / レジパスビル、グレカプレビル / ピブレンタスビル、ソホスブビル / ベルパタスビル）を使い分けることで、C 型慢性肝炎、代償性及び非代償性 C 型肝硬変患者に対して、重度腎障害患者を含め幅広い臨床背景の患者に IFN フリーDAA 治療が可能になった。ただし、C 型肝炎、特に DAA 治療歴のある患者、非代償性肝硬変患者、特殊な臨床背景を有する患者などに対しては肝臓専門の医師による慎重な治療薬選択が推奨される。

Key Words : C 型肝炎, インターフェロン, direct acting antiviral

【はじめに】

C 型肝炎ウイルス（HCV）は分子生物学的手法によって同定された初めてのウイルスで¹⁾、1989 年に 1b 型 HCV の全遺伝子配列が決定された²⁾。その結果、それまでは非 A 非 B 肝炎と診断されていた症例の多くが HCV 感染による C 型肝炎であることが明らかになった。その後、輸血の HCV スクリーニングなどにより新規の HCV 患者は激減したが、現在も我が国において HCV キャリアは約 90 万人存在すると推定されている。C 型肝炎の約 30%は急性肝炎を経て治癒に至るが、約 70%は HCV の持続感染により C 型慢性肝炎へ移行する。慢性化した場合、適切な治療が行われないと長期の経過を経て肝硬変さらには肝細胞癌へと進展する³⁾。

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療として、初期にはインターフェロン（interferon : IFN）治療が主体であったが、その治療効果は不十分で副作用も強かった。後に、HCV 蛋白を標的にした直接作用型抗ウイルス薬（direct acting antiviral : DAA）が次々と開発され、次第に治療効果が向上していった。初期の DAA 治療は IFN と核酸アナログ製剤リバビリン（RBV）との併用が必要で（IFN ベース DAA 治療）、有効性、安全性は必ずしも十分でなかった。その後、IFN 併用を必要としない DAA 治療（IFN フリーDAA 治療）が開発され有効性と安全性が飛躍的に高まり今日に至っている。

ここでは、まず HCV 治療の理解に必要な HCV のウイルス学的特徴について概説する。さらに、こ

れまでの C 型肝炎に対する抗ウイルス治療開発の歩みを振り返るとともに、各薬剤の添付文書と審査報告書⁴⁾、C 型肝炎治療ガイドライン⁵⁾などに基づき、現在の抗ウイルス治療について説明する。本稿において抗 HCV 薬開発の歩みを振り返り、現在の抗ウイルス治療の現状を知ることが、近年まれではなくなった新興再興感染症に対する新薬開発の参考になると考える。

【HCV のウイルス学的特徴】

1. HCV のゲノム構造

HCV はフラビウイルス科に属し、エンベロープに包まれた一本鎖のプラス RNA ウイルスである。ウイルスゲノムの長い読み枠からは 1 つの前駆蛋白(ポリプロテイン)が翻訳される(図 1 上段)^{6,7)}。前駆蛋白の前半 1/3 は宿主細胞のシグナルペプチダーゼによって構造蛋白に切断(プロセッシング)される。後半 2/3 はウイルス自身のプロテアーゼ(NS3/4A プロテアーゼ)によって非構造蛋白に自己切断される(図 1 中段)。構造蛋白はウイルス

粒子の構成要素になる。非構造蛋白のうち、NS3 は NS4A と結合して NS3/4A プロテアーゼとして自己切断に、NS5A はリン酸化蛋白でありウイルス複製複合体形成に、NS5B はポリメラーゼとして RNA の複製に重要な働きをする(図 1 下段)。

2. HCV のゲノムの多様性

HCV ゲノムは多様性が著しく、ゲノタイプ(遺伝子型)として 8 種類、サブタイプとして 89 種類が報告されている⁸⁾。日本人にはゲノタイプ 1 型(サブタイプ 1b)が多いのだが、ゲノタイプ検査は保険収載されていないので一般的にはセロタイプ(血清型)検査が行われる。サブタイプ 1a, 1b がセロタイプ 1 に、サブタイプ 2a, 2b がセロタイプ 2 相当する。ゲノタイプによって DAA 治療薬剤や投与期間が異なるので、治療前に極力ゲノタイプを確認することが望ましい⁹⁾。

また、HCV ゲノムは一本鎖の RNA ウイルスであるため、複製時に遺伝子変異が高頻度に生じる。そのため薬剤耐性を獲得しやすく、特に DAA 前治療

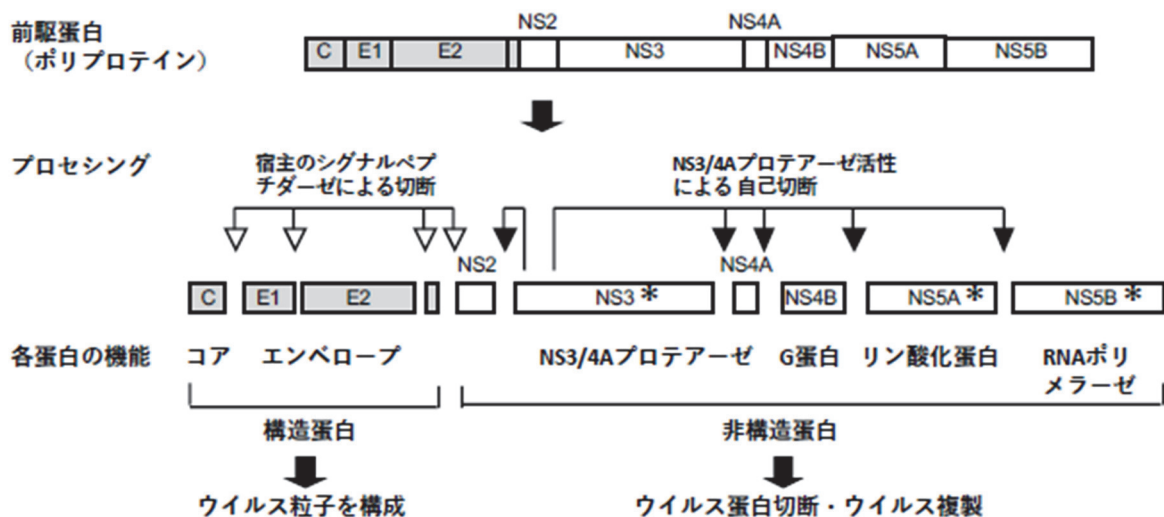


図 1 HCV のゲノム構造とウイルス蛋白の機能

上段：HCV ゲノムの 1 つの読み枠から長い前駆蛋白(ポリプロテイン)が翻訳される。中段：前駆蛋白の前半 1/3 は宿主細胞のシグナルペプチダーゼにより構造蛋白(コア、エンベロープ 1 と 2)に切断(プロセッシング)され、後半 2/3 はウイルス自身のプロテアーゼ(NS3/4A プロテアーゼ)により非構造蛋白(NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)に自己切断される。下段：構造蛋白はウイルス粒子の構成要素になる。非構造蛋白のうち NS3 は NS4A と結合して NS3/4A プロテアーゼとして働く。また、NS5A はリン酸化蛋白で複製複合体形成に、NS5B は RNA ポリメラーゼとして RNA 複製に働く。* は DAA の標的蛋白を示す。

不成功例に対する抗ウイルス治療の際には薬剤耐性変異を測定することが推奨される（外注検査が可能）⁵⁾。

3. HCV の感染サイクル

HCV の感染様式は血液介在性であり、ウイルス粒子は CD81 など複数の肝細胞表面蛋白（リセプター）に結合し肝細胞内に取り込まれる。HCV の持続感染、複製の場は細胞質で、複製された感染性ウイルスは細胞外に放出される⁹⁾。感染後、約 30% の患者では免疫反応による急性肝炎を発症したのうち HCV が排除されるが、約 70% の患者では HCV が持続感染し、C 型慢性肝炎、さらに長期の経過を経て肝硬変、肝細胞癌を発症する。

【C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の歩み】

現在までに C 型慢性肝炎・肝硬変に対して数多くの抗ウイルス薬の治験が実施されてきた。その際、有効性判断の指標としてウイルス学的持続陰性化（sustained viral response : SVR）率が用いられてきた。SVR は、治療完遂から 12 週後（かつては 24 週後であった）において、RT-PCR 法による血中 HCV RNA 測定値が検出限界になったことを示す。したがって、抗 HCV 薬の効能・効果はあくまでも「C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」となっていることには留意すべきである。ただし、SVR は肝臓内からも HCV が排除されたことを反映しており、抗ウイルス薬の治療目標である慢性肝炎の治癒¹⁰⁾、肝線維化の改善、肝発癌リスクの低下に繋がるので^{11,12)}、実臨床においても SVR 率は抗 HCV 薬の治療効果判定の指標として有意義である。

当初 HCV に対する抗ウイルス治療としては IFN 治療しかなく SVR 率は非常に低かった。その後、HCV の非構造蛋白である NS3, NS5A, NS5（図 1 の * 印）に直接作用し HCV 複製を抑制する抗ウイルス薬 DAA が次々と開発された。初期の IFN ベース DAA 治療を経て、現在の IFN フリー DAA 治療によって SVR 率の飛躍的向上と安全性の大幅な

改善が得られるようになった。以下にこれら抗ウイルス薬の歩みについて述べる。

1. IFN 治療

1990 年代から 2010 年代半ばまでは、C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療としてはヒト組み換え型 IFN 製剤を中心とした IFN 治療が唯一のものであった。IFN は宿主の抗ウイルス遺伝子・免疫調節遺伝子を誘導し、非特異的に宿主の免疫応答を高めることで HCV 排除を促す。本邦では 1992 年から IFN 単独治療が開始されたがその有効性は極めて低かった。その後、2001 年より IFN とリバビリン（RBV）の併用、さらに、2003 年よりペグ化インターフェロン（Peg-IFN）と RBV の併用を経て、ようやく SVR 率は 50% 程度に改善された^{13,14)}（図 2：カラム 1 ～ 3）。しかし、約半数の症例で HCV の排除はできず IFN の投与期間も 24 週と長かった。さらに副作用も多かったため（IFN ではインフルエンザ様症状、白血球減少、抑うつなど、RBV では溶血性貧血、白血球減少など）、新たな抗 HCV 薬の開発が望まれていた。

2. IFN ベース DAA 治療

表 1 には、現在まで開発された DAA を販売年の順に示す。2010 年代に入って、まず、NS3 阻害剤（NS3 / 4A プロテアーゼ阻害剤）である 3 種類の DAA が開発されたが、いずれも Peg-IFN, RBV との併用が必要であった（IFN ベース DAA, 表 1 上段）。これらによって有効性は増したものの SVR 率は 70 ～ 80% にとどまった^{15,16)}（図 2, カラム 4 と 5）。また、副作用も少なくなき、重度腎障害患者や肝硬変患者には使用できなかった。

3. IFN フリー DAA 治療

2014 年以降、HCV 複製複合体形成に重要な NS5A に対する阻害剤が利用できるようになった。それ以降、NS5A 阻害剤は NS3 / 4A プロテアーゼ阻害剤や NS5B 阻害剤（RNA ポリメラーゼ阻害剤）との併用又は配合錠として必ず利用されるようになった

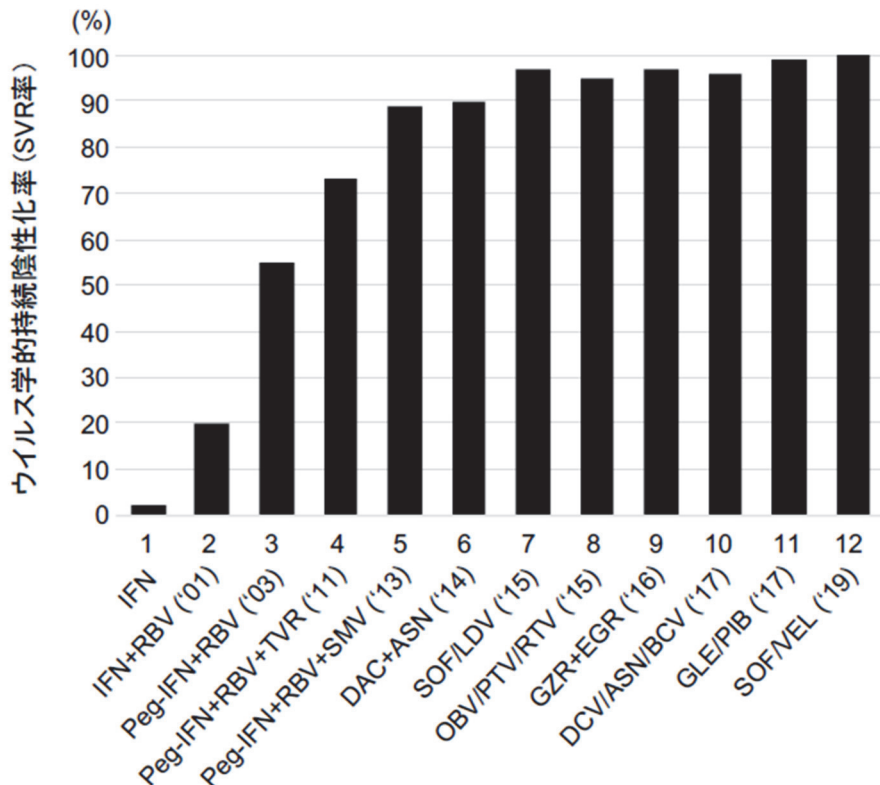


図2 抗HCV薬の有効性の推移 (ゲノタイプ1型の未治療C型慢性肝炎に対して)

縦軸におけるウイルス学的持続陰性化率 (SVR12 率又は SVR24 率) は各薬剤の添付文書 (国内試験成績) を参考にした。横軸には、抗HCV薬を販売開始年 (括弧内は2000年代) の順で並べてある。薬剤の略号とその詳細は表1を参照。+ は併用を、/ は配合錠を表す。カラム1～3: IFN治療, カラム4, 5: IFNベースDAA治療, カラム6～12: IFNフリーDAA治療。

表1 DAA開発の歩み

	販売年	販売名	薬剤名 (略号)	併用 / 配合錠	薬剤の作用点			用法	未治療慢性肝炎、1型2型での投与期間	重度の腎障害患者への投与	肝硬変患者への投与	製造販売状況 (2024年11月)
					NS3 1)	NS5	NS5					
IFNベースDAA	2011	テラビック	テラプレビル (TVR)	Peg-IFN、RBVとの併用	●			1回1錠、3回/日	12週	禁忌 2)	適応なし	中止
	2013	ソプリアド	シメプレビル (SMV)	Peg-IFN、RBVとの併用	●			1回1錠、1回/日	12週	禁忌 2)	適応なし	中止
	2014	パニヘップ	パニプレビル (VAN)	Peg-IFN、RBVとの併用	●			1回1錠、2回/日	12週	禁忌 2)	適応なし	中止
IFNフリーDAA	2014	ダクルインザ スネベブラ	ダクラタスビル (DCV) アスナプレビル (ASN)	2剤併用	●		●	1回各1錠、1回/日	24週	慎重投与	代償性のみ	中止
	2015	ハーボニー	ソホスブビル (SOF) レジバスビル (LDV)	2剤配合錠		●		1回1錠、1回/日	12週	禁忌 3)	代償性のみ	販売中
	2015	ヴィキラックス	オムビタスビル (OBV) バリタプレビル (PTV) リトナビル (RTV) 4)	3剤配合錠	●		●	1回2錠、1回/日	12週	コルヒチン投与中の腎機能障害患者には禁忌	代償性のみ	中止
	2016	エレルサ グラジナ	エルバスビル (EGR) グラソプレビル (GZR)	2剤併用	●		●	1回各1錠、1回/日	12週	投与可能	代償性のみ	中止
	2017	ジメンシー	ダクラタスビル (DCV) アスナプレビル (ASN) ベクラブビル (BCV)	3剤配合錠	●		●	1回2錠、2回/日	12週	Ccr50m l/分未満は慎重投与	代償性のみ	中止
	2017	マヴィレット	グレカブレビル (GLE) ビブレンタスビル (PB)	2剤配合錠	●	●		1回3錠、1回/日	8週 6)	投与可能	代償性のみ	販売中
	2019 5)	エブクルーサ	ソホスブビル (SOF) ベルバスビル (VEL)	2剤配合錠		●		1回1錠、1回/日	12週	禁忌 3)	非代償性にも可能	販売中

表は各薬剤の添付文書をもとに作成。網掛けは2024年11月現在販売中止の薬剤。

1) NS3/4A プロテアーゼ活性を阻害 2) 慢性腎不全またはCcr<50 mL/分の腎障害患者に対して (併用リバビリンのため) 3) eGFR<30 mL/分/1.75 m², 又は透析を必要とする腎不全の患者 4) HIVのプロテアーゼ阻害剤 5) 未治療の慢性C型肝炎に対する適応は2023年 6) 未治療代償性肝硬変1型2型に対しては12週

(表 1 中下段)。重要な点は、これらの抗ウイルス薬が IFN 製剤との併用なしで (IFN フリー DAA), SVR 率 90%以上と非常に高い有効性を示した点と (図 2: カラム 6 ~ 12), 副作用の軽減により安全性が大幅に高まった点である¹⁷⁻²³⁾。

現在販売されている IFN フリー DAA は、上記のうち、ソホスブビル / レジパスビル¹⁸⁾、グレカプレビル / ピブレンタスビル²²⁾、ソホスブビル / ベルパタスビル²³⁾ (以下、それぞれ SOF / LDV, GLE / PIB, SOF / VEL) の 3 剤のみで、いずれも極めて高い有効性 (ゲノタイプ 1 型の未治療慢性肝炎に対する SVR 率はほぼ 100%, 図 2: カラム 7, 11, 12) と高い安全性が示されている。また、3 剤すべて配合錠であり 1 日 1 回 (SOF / LDV, SOF / VEL は 1 錠, GLE / PIB は 3 錠), 未治療の C 型慢性肝炎であれば 12 週間投与が可能で (GLE / PIB は 8 週投与), コンプライアンスの向上が期待できる (表 1)。

後述のように、重症腎障害患者に対して投与可能なのは GLE / PIB のみで、非代償性肝硬変に対して投与可能なのは SOF / VEL に限られることには注意が必要である (表 1)。しかし、現行 3 剤の IFN フリー DAA 治療を使いわけることによって、特殊な臨床的背景をもつ患者を含め、C 型慢性肝炎、C 型代償性・非代償性肝硬変患者に対して幅広く抗ウイルス治療が可能になった。

なお、IFN フリー DAA には併用禁忌薬、併用注意薬が少なくないので、治療前に添付文書や C 型肝炎治療ガイドラインで併用薬についての注意事項を確認する必要がある⁴⁵⁾。併用禁忌薬としては、3 剤共通でリファンピシンが、GLE / PIB でアトルバスタチン、アタナザビルが、SOF / LDV でカルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウが、SOF / VEL ではこれに加えフェノバルビタールがある。併用注意薬は多いが、特に SOF / LDL, SOF / VEL にアミオダロンを併用すると重篤な不整脈が発現するリスクがある。また、GLE / PIB 投与によってワルファリンやタクロリムスの増量が必要になった症例も報告されているので併用には注

意が必要である。

【C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の現状】

1. 一般的な C 型慢性肝炎・肝硬変患者に対する DAA 治療

最近の DAA の高い有効性と安全性を考慮すれば、年齢、ALT 値、血小板数に関わらず、すべての C 型肝炎症例が抗ウイルス治療の対象となる。特に高齢者、肝硬変・繊維化進展例では早期の治療導入が推奨されている⁵⁾。以下に、特殊な臨床的背景をもたない一般的な C 型慢性肝炎・肝硬変に対する DAA 治療の現状を最新のガイドラインに基づき⁵⁾、前治療歴の有無別に説明する。

1) 治療歴のない C 型慢性肝炎・代償性肝硬変 (ゲノタイプ 1 型, 2 型) に対する DAA 治療

DAA 治療歴がなければ、ゲノタイプ 1 型, 2 型 (混合感染も含む) とともに、慢性肝炎・代償性肝硬変に対しては現行の IFN フリー DAA 3 剤いずれも第一選択となりうる (表 2 上段)。なお、DAA を含まない IFN 治療 (RBV 併用) による前治療不成功例も DAA 治療歴なしとして治療可能である。未治療でゲノタイプ 1 型, 2 型の慢性肝炎に限れば、GLE / PIB の 8 週投与も可能であるが、それ以外は DAA の 12 週投与となる。なお、SOF / VEL, SOF / LDV は重症腎障害患者への投与は禁忌なので注意が必要である (表 1, 2)。

2) 治療歴のある C 型慢性肝炎・代償性肝硬変 (ゲノタイプ 1 型, 2 型) に対する DAA 治療

前治療が IFN ベース DAA 治療 (SMV, VAN, TRV などのプロテアーゼ阻害剤) で不成功あれば、ゲノタイプ 1 型, 2 型ともに 3 種類の現行 DAA いずれかの 12 週投与が推奨されている (表 2 中段)。GLE / PIB はプロテアーゼ領域の耐性変異の影響が少ないので選択肢には入るが、プロテアーゼ阻害剤を含有しない SOF / VEL と SOF / LDV の 2 剤がより望ましいと考えられる。

一方、前治療が IFN フリー DAA によって不成功

表2 C型慢性肝炎・代償性肝硬変（ゲノタイプ1型、2型）に対するDAAと投与週数

		GLE/PIB	SOF/VEL	SOF/LDV
DAA治療歴なし ¹⁾	慢性肝炎（1型、2型）	8週	12週 ²⁾ （重度腎障害 ³⁾ なし	12週（重度腎障害 ³⁾ なし）
	代償性肝硬変（1型、2型）	12週		
IFNベースDAAによる前治療で不成功	慢性肝炎・代償性肝硬変（1型）	12週	12週（重度腎障害 ³⁾ なし）	2週（重度腎障害 ³⁾ なし）
	前治療：SMV+PegIFN+RBV			
	前治療：VAN+PegIFN+RBV			
	前治療：TVR+PegIFN+RBV			
	慢性肝炎・代償性肝硬変（2型）			
IFNフリーDAAによる前治療で不成功	前治療：TVR+PegIFN+RBV	12週	24週、RBVを併用	
	慢性肝炎・代償性肝硬変（1型）			
	前治療：プロテアーゼ阻害剤+NS5A阻害			
	前治療：NS5A阻害剤+NS5B阻害剤 ⁶⁾			
	慢性肝炎・代償性肝硬変（2型）			
	前治療：NS5B阻害剤+RBV ⁷⁾	12週		

1) 前治療がIFN（RBV併用）治療を含む 2) 本邦における慢性肝炎に対する臨床試験は未実施 3) eGFR < 30 mL 分 / 1.75 m²，又は透析を必要とする腎不全の患者 4) P32欠失例に対するGLE / PIBの治療効果は極めて低いので治療前に確認 5) 主にDCV+ASNに相当 6) 主にSOF / LDVに相当 7) SOF+RBVに相当

であった症例に対しては、ゲノタイプ1型、2型ともにSOF / LDVの適応はなく、GLE / PIBの12週投与，又は、SOF / VEL+RBVの24週投与（12週投与ではい）が選択肢となる（表2下段）。これらの症例ではHCV遺伝子に変異を生じている可能性が高く，治療前にNS3 / 4A及びNS5Aにおける耐性変異を測定のうえ肝臓専門医による慎重な治療薬の選択が必要となる。特に，ゲノタイプ1型でIFNフリーDAAに対して不成功であった症例では，多彩なHCV遺伝子変異（L32，A92，Y93などの変異，P32の欠失）が生じている可能性がある。なかでもP32欠失はNS5A阻害剤に強い耐性を示すので，P32欠失のあるゲノタイプ1型の症例に対してGLE / PIBは使用できない。

なお，GLE / PIBによる治療不成功例にはSOF / VEL+RBVの24週投与が，SOF / VEL+RBVによる治療不成功例にはGLE / PIBの12週投与が推奨されているがその有効性は確認されておらず，肝臓専門医による慎重な治療薬の選択が必要となる。

3) C型慢性肝炎・代償性肝硬変（ゲノタイプ3～6型）に対するDAA治療

ゲノタイプ3型は東アジアや欧州に多い遺伝子型であるが，本邦でも血液製剤によるHCV感染患者にわずかではあるが存在する。一方，ゲノタイプ

4～6型は本邦ではほとんど存在しない。セロタイプ検査で「判定保留」又は「判定不能」になった場合は，これらのゲノタイプの可能性があるので極力HCVゲノタイプ検査（保険適応外）によってゲノタイプを決定することが望ましい。

ゲノタイプ3～6型の未治療C型慢性肝炎・代償性肝硬変に対しては，1型，2型と同様にGLE / PIB又はSOF / VELの12週投与が第一選択となる。なお，本邦での症例が極めてまれであるため，GLE / PIBのゲノタイプ4～6型に対する国内臨床試験，SOF / VELのゲノタイプ3～6型に対する国内臨床試験は実施されていない。

4) C型非代償性肝硬変（すべてのゲノタイプ）に対するDAA治療

ゲノタイプを問わず非代償性肝硬変（Child - Pugh分類BとC）に対しては，重度の腎障害がなければSOF / VELの12週間投与のみが可能である（表3）。ただしChild - Pugh分類C（Child - Pughスコア10～15）の場合は原病の進行を考慮の上，経過観察又は治療の判断は肝臓専門医によって慎重に決定されるべきである。特にChild - Pughスコア13以上についてはDAAの安全性は確認されていない。なお，DAA前治療で不成功例となった非代償性肝硬変についてもSOF / VELの12週投与が

表3 C型非代償性肝硬変（すべてのゲノタイプ）に対するDAAと投与週数

		SOF/VEL ¹⁾
DAA治療歴なし	Child-Pugh分類 B（スコア 7～9）	12週（重度腎障害 ²⁾ なし）
	Child-Pugh分類 C（スコア 10～15）	12週（重度腎障害 ²⁾ なし） 又は、経過観察
		（治療方針は肝臓専門医による判断）

1) DAAを含む治療で不成功であった症例でも同様であるが、RBVの併用なし、かつ、24週投与でないことに注意

2) eGFR < 30 mL 分 / 1.75 m²、又は透析を必要とする腎不全の患者

推奨されている（RBV 併用なし、かつ、24 週投与ではないことに注意）。

2.特殊な臨床的背景のC型慢性肝炎・肝硬変患者に対するDAA治療

かつては適応外であった病態や特殊な臨床的背景を有する患者におけるC型慢性肝炎・肝硬変に対しても、現行の3種類のIFNフリーDAA治療を使い分けることによって、幅広く抗ウイルス治療が可能になった。以下に主なものについてガイドラインに基づき説明するが⁹⁾、それぞれの臨床的背景に応じた治療が必要になるので、肝臓専門の医師による慎重な治療薬選択が推奨される。

1) 重度腎機能障害及び透析患者に対するDAA治療

近年、透析施設での感染コントロールが徹底され透析患者のHCV抗体陽性率は年々低下しているが、透析患者の6.5%がHCV抗体陽性と報告されている²⁴⁾。特に、男性又は透析歴が長い患者ほどHCV抗体陽性率が高い傾向がある²⁵⁾。HCV感染は、慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）患者の腎機能悪化のリスク要因になること、非感染患者に比べ肝疾患関連死によるCKD患者の予後を悪化させることに加え²⁶⁾、院内感染防止の観点からも、CKD患者、透析患者に対しても積極的に抗ウイルス治療を行うべきである。

重度腎機能障害、すなわち、透析例も含めCKD4以上（eGFR 29 mL 分 / 1.75 m² 以下）のC型慢性肝炎・代償性肝硬変の患者に対しては、ゲノタイプ1型、2型ともにGLE / PIBのみが推奨されている。

GLE / PIBは肝排泄が主体なので、重度腎機能障害患者においても用量調節の必要はなく、投与期間は腎機能障害がない場合と同様12週（未治療のC型慢性肝炎では8週）である。

なお、腎障害が軽度・中等度（CKD ステージ3以下）の場合、C型肝炎治療ガイドライン⁹⁾では、ゲノタイプ1型、2型ともGLE / PIBに加え、SOF / LDV、SOF / VELも治療選択肢となっている。

2) 肝癌患者に対するDAA治療

HCV感染を背景とする肝癌患者の根治的治療（肝切除や焼灼療法など）において、HCV排除が肝硬変の進展抑制、肝疾患関連死亡リスクの低減に関連するとの報告がある²⁷⁻²⁹⁾。最近のDAAは副作用も少なくHCV排除が期待できるので、肝癌治療が根治的であれば、肝癌治療後にDAA治療を行うことが推奨されている⁹⁾。しかし、その適応については肝硬変の進展度など個々の患者の臨床的背景を考慮して慎重に決定する必要がある。

3) 肝移植後C型肝炎再発例

肝移植後にC型肝炎の再発が明らかになった症例に対しては、非代償性肝硬変でなければIFNフリーDAA治療が推奨されている（現時点では、ゲノタイプ1型の再発例に対してはGLE / PIB、SOF / LDV、SOF / VEL、ゲノタイプ2型の再発例に対してはGLE / PIB）。C型肝炎再発の2～8%で肝移植後数か月以内に、重症の胆汁うっ滞型肝炎に至るfibrosing cholestatic hepatitis (FCH)が発症することがある³⁰⁾。通常の慢性肝炎は宿主の免疫反応に起因するのに対し、FCHは移植後の免疫抑制下で

爆発的に増殖した HCV による肝細胞の直接障害によって発症すると考えられている。したがって、FCH の発症を早期に診断し DAA 治療を導入する必要がある⁵⁾。なお、移植後は免疫抑制状態にあり個々の症例の病態に応じて、移植医療、C 型肝炎治療に精通した医療チームによって抗ウイルス治療が行われる必要がある。

4) HCV と HBV 又は HIV との共感染例

HCV に HBV が共感染する頻度は本邦では多くないが海外では 2 ～ 10% と報告されている³¹⁾。HBV との共感染例では HCV 単独感染よりも繊維化、肝硬変へ進展しやすいので、HCV と HBV の共感染 (HBV 既感染も含め) に対しては、HCV 単独感染と同様に IFN フリー DAA 治療が推奨されている⁵⁾。抗 HCV 治療中には、HBV の活性化には厳重な注意が必要であり HBV DNA 量などの HBV マーカーのモニタリングが必要である。HBV 既感染例で HCV の再活性化が認められた場合は HBV に対する核酸アナログの投与が必要になる³²⁾。

一方、本邦において HIV 感染者のうち HCV との重感染者の割合は約 20% と比較的高率である³³⁾。HIV 感染者に対する多剤併用療法の進歩によってエイズ関連死は減少しているものの、非エイズ関連死が増加している。なかでも HCV 感染による肝癌死が重要な位置を締めている。したがって、HIV と HCV の共感染者に対しても、HCV 単独感染と同様に IFN フリー DAA 治療が推奨されている⁵⁾。ただし、DAA 治療薬に含まれる HCV のプロテアーゼ阻害薬は抗 HIV 薬との相互作用があるため、相互作用の少ない抗 HIV 薬を選択する必要性があり HIV 治療の専門家にコンサルトする必要がある。

5) HCV 抗体陽性の妊婦と小児 C 型慢性肝炎

現在、小児 C 型肝炎の主な感染経路は母子感染と考えられており、HCV RNA 陽性妊婦からの感染率は 5 ～ 10% 程度とされている^{34,35)}。「産婦人科診療ガイドライン」³⁶⁾では、HCV 抗体陽性の妊婦に対しては内科受診と HCV キャリア診断のための

HCV RNA 測定が勧められている。また、母子感染予防のための帝王切開、授乳制限の必要はないとされている。なお、添付文書では、妊婦又は妊娠可能性のある女性へは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ DAA を投与することとされている。その場合、DAA 投与中の授乳は中止すべきとされている。

「C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン」³⁷⁾では、抗 HCV 抗体は母体から児に移行し生後約 18 か月残存するので、母子感染を判断するためには、児の HCV RNA 検査 (生後 3 ～ 12 か月において 3 か月以上あけて 2 回)、及び抗 HCV 抗体検査 (生後 18 か月以降) が推奨されている。

3 歳以上の小児 C 型慢性肝炎に対しては IFN フリー DAA 治療 (GLE/PIB) が承認されている (投与量は体重に応じ、期間は 12 週)。しかし、4 歳までに母子感染児の約 30% に HCV の自然排除がみられることや、小児例では肝線維化は進展しにくいことから、12 歳までは年 1 回以上の肝機能検査や超音波検査を実施しながら経過観察し、DAA 治療は 12 歳以降に考慮すべきである。ただし、ALT 持続高値、繊維化進展が認められれば 12 歳前の治療も考慮する必要がある。

【今後の課題】

1. SVR 後の肝発癌リスク

抗ウイルス治療による HCV 排除により、肝炎、肝硬変進展を抑制し肝発癌の抑制が期待できる。実際、IFN ベース治療 SVR 後の 5 年・10 年発癌率は、それぞれ 2.3 ～ 8.8%、3.1 ～ 11.1% で、IFN 治療により SVR に至った群では非 SVR 群に比べ肝発癌が抑制されたと報告されている^{12,38,39)}。一方、IFN フリー DAA 治療は比較的新しく開発されたため観察期間が短いものの、IFN フリー DAA 治療で SVR になった場合でも、IFN ベース治療で SVR の場合と同程度に肝発癌が抑制されとの報告が増えている⁴⁰⁻⁴⁴⁾。

しかし、肝発癌リスクは完全に消失したわけではないので、SVR 後も定期的に肝細胞癌に対するス

クリーニング検査が必要である。特に、高齢者、男性、肝線維化進展例を含めた肝硬変症、糖尿病、飲酒、肝脂肪化などの肝発癌ハイリスク症例には注意が必要である。

2. C 型肝炎ウイルスの未治療群

輸血による HCV 感染の防止や DAA 治療の飛躍的な進歩により C 型慢性肝炎・肝硬変及び肝細胞癌は減少しつつある。しかしながら、未治療の C 型慢性肝炎患者はいまだに一定数存在する。HCV 撲滅のためには、これら未治療群を洗い出すために健診・人間ドックなどでの肝炎検査や HCV 抗体検査などによって HCV 感染のスクリーニングを行う必要がある。また、肝臓病、消化器病を専門としない診療科に対しても、現行 DAA 治療の有効性と安全性について周知し、未治療の C 型慢性肝炎患者を肝臓専門医、消化器病専門医へ紹介するよう啓発する必要がある。

【結語】

かつて C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療は IFN 治療が唯一のものであったが、DAA が次々と開発され、IFN ベース DAA 治療を経て IFN フリー DAA 治療へと進歩した。その結果、有効性・安全性が飛躍的に向上し、現在、3 剤の IFN フリー DAA 治療を使いわけることによって、重症腎障害など特殊な臨床的背景をもつ患者を含め、C 型慢性肝炎、C 型代償性及び非代償性肝硬変患者に対して幅広く抗ウイルス治療が可能になった。

【文献】

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244(4902): 359-362, 1989.
- 2) Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, et al: Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24): 9524-9528, 1990.

- 3) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12(4 Pt 1): 671-675, 1990.
- 4) 医薬品医療機器総合機構 医薬用医療品情報検索 . <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (2024 年 11 月 1 日閲覧)
- 5) 日本肝臓学会: C 型肝炎治療ガイドライン(第 8.3 版) 2024 年 5 月.
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/C_v8.3_20240605.pdf (2024 年 11 月 1 日閲覧)
- 6) Lindenbach BD, Rice CM: Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*: 436(7053):933-938. 2005.
- 7) 杉山和夫: ウイルス性肝炎 HCV ゲノム(HCV-RNA)の構造と機能 非翻訳領域, 構造蛋白領域および非構造蛋白領域の構造と機能. *日本臨床* 62: 32-7, 2004.
- 8) International Committee on Taxonomy of Viruses: Confirmed HCV genotypes/subtypes (March 2022). https://ictv.global/sg_wiki/flaviviridae/hepacivirus/table 1, 2022. (2024 年 11 月 1 日閲覧)
- 9) Shimotohno, K: HCV Assembly and Egress via Modifications in Host Lipid Metabolic Systems. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 11(1): a026814, 2021.
- 10) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al: Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Hepatology* 15(1): 37-41, 1992.
- 11) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29(4): 1124-1130, 1999.
- 12) Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al: Impact of peginterferon and ribavirin therapy on

- hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 52(5): 652-657, 2010.
- 13) 中外製薬株式会社. ペガシス皮下注射 添付文書. 2003.
- 14) MSD 株式会社. ペグイントロン皮下注 添付文書. 2004.
- 15) 田辺三菱製薬株式会社. テラビック錠 添付文書. 2011.
- 16) ヤンセンファーマ株式会社. ソブリアードカプセル 添付文書. 2013.
- 17) ブリストルマイヤーズ・スクイブ株式会社. ダクルインザ錠・スンベプラ錠 添付文書. 2014.
- 18) ギリアド・サイエンシズ株式会社. ハーボニー配合錠 添付文書. 2015.
- 19) アッヴィ合同会社. ヴィキラックス配合錠 添付文書. 2015.
- 20) MSD 株式会社. エレルサ錠・グラジナ錠 添付文書. 2016.
- 21) ブリストルマイヤーズ・スクイブ株式会社. ジメンシー添付文書. 2017.
- 22) アッヴィ合同会社. マヴィレット配合錠 添付文書. 2017.
- 23) ギリアド・サイエンシズ株式会社. エプクルーサ配合錠 添付文書. 2019.
- 24) Ohsawa M, Kato K, Itai K, et al: Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. *J Epidemiol* 20(1): 30-29, 2010.
- 25) 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状. 2007 年 12 月 31 日現在]. 2008.
- 26) 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* 14(10): 697-703, 2007.
- 27) Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol* 71(2): 265-273, 2019.
- 28) Dang H, Yeo YH, Yasuda S, et al. Cure With Interferon-Free Direct-A cting Antiviral Is Associated With Increased Survival in Patients With Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma From Both East and West. *Hepatology* 71(6): 1910-1922, 2020.
- 29) Ohki T, Sato K, Kondo M, et al. Effectiveness of direct acting antiviral agents for hepatitis C virus related recurrent hepatocellular carcinoma patients who had multiple courses of recurrence. *J Viral Hepat* 28(11): 1597-1603, 2021.
- 30) Rosenberg PM, Farrell JJ, Abraczinskas DR, et al: Rapidly progressive fibrosing cholestatic hepatitis-- hepatitis C virus in HIV coinfection. *Am J Gastroenterol* 97(2): 478-483, 2002.
- 31) Aghemo A, Colombo M. Treatment of patients with dual hepatitis B and C: a step in the right direction. *Gut* 63(3): 380-381, 2014.
- 32) Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 61(8): 1304-1306, 2015.
- 33) 厚生労働科学研究費補助金・エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患」研究班（小池一彦班長）平成 15 年度報告, 2004.
- 34) Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 59(6): 765-773, 2014.
- 35) 厚生労働科学研究費補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班, C 型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針（平成 16 年 12 月）日本小児科学会誌 109: 78-79, 2005.
- 36) 公益社団法人日本産婦人科学会. 産婦人科診療ガイドライン・産科編. 2023.

https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2023.pdf

(2024 年 11 月 1 日閲覧)

37) C 型肝炎母子感染症小児の診療ガイドライン.
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 34: 95-121, 2020.

https://www.jspghan.org/guide/doc/chv_guideline_20210127.pdf (2024 年 11 月 1 日閲覧)

38) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. Hepatology 27(5): 1394-1402, 1998.

39) Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. Ann Intern Med 129(2): 94-99, 1998.

40) Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. J Med Virol 89(3): 476-483, 2017.

41) Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, et al. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. J Hepatol 67(5): 933-939, 2017.

42) Innes H, Barclay ST, Hayes PC, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: Role of the treatment regimen. J Hepatol 68(4): 646-654, 2018.

43) Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al: Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology 153(4): 996-1005 e1. 2017.

44) Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 68(1): 25-32, 2017.