

文 献

- 1) 菊地臣一. いわゆる腰痛症. 岩本幸英(編): 神中整形外科学. 下巻. 南山堂、東京、2004、pp199-201.
- 2) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会、腰痛診療ガイドライン策定委員会編. 腰痛診療ガイドライン2012. 南江堂、東京、2012.
- 3) COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. European guidelines for the management of chronic low back pain. European Spine Journal. 15:S192-S300, 2006.
- 4) Deyo RA. Measuring the functional status of patients with low back pain. Arch Phys Med Rehabil 69:1044-1053, 1988.
- 5) Sakamoto N, Yamashita T, Takebayashi T et al.: An electrophysiologic study of mechanoreceptors in the sacroiliac joint and adjacent tissues. Spine 26: 164-167, 2001.
- 6) Sekine M, Yamashita T, Takebayashi T et al.: Mechanosensitive afferent units in the lumbar posterior longitudinal ligament. Spine 26: 1516-1521, 2001.
- 7) Yamashita T, Cavanaugh JM, El-Bohy AA et al.: Mechanosensitive afferent units in the lumbar facet joint. J Bone Joint Surg 72A:865-870, 1990.
- 8) Yamashita T, Minaki Y, Oota I et al.: Mechanosensitive afferent units in the lumbar intervertebral disc and adjacent muscle. Spine 18:2252-2256, 1993.
- 9) 金岡恒治. スポーツ選手の腰痛発生に関する要因. 山下敏彦(編): スポーツと腰痛 メカニズム&マネジメント. 金原出版、2011、pp131-137.

変わるC型肝炎治療 — 現況と将来展望 —

北海道大学大学院医学研究科消化器内科学

教授 坂本 直哉



坂本教授

1. 緒言

C型肝炎ウイルス(HCV)は国内に未だ約130-150万人の感染者が存在し、患者の高齢化とともに肝細胞癌発症の高危険群となっている(図1)。一方インターフェロン投与を基本とした抗ウイルス療法が行われ、リバビリン、PEG製剤の開発により治療効果が向上してきた。さらにプロテアーゼ阻害薬をはじめとするDirect Acting Antivirals (DAA)の登場により、現在約7割のウイルス排除率を達成している。さらに複数のDAAの併用によるInterferon-free regimenの開発が進んでいる。

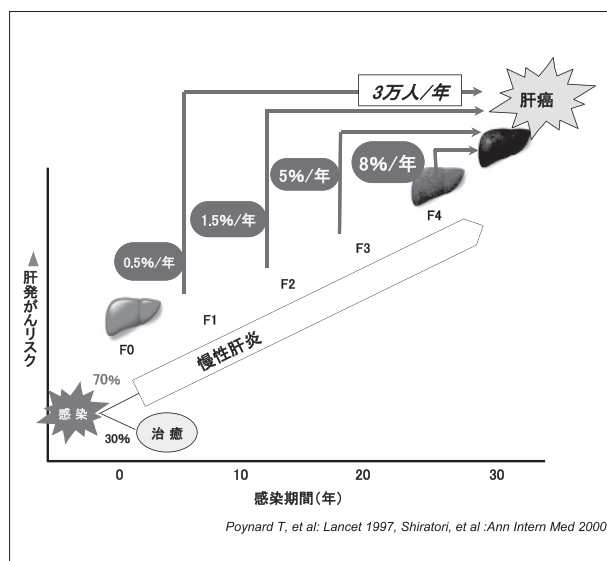


図1 C型肝炎の自然経過と肝発癌

2. HCVの遺伝子構造と感染ライフサイクル

HCVはFlavivirus科に属する約9,600塩基のプラス鎖RNAウイルスである。HCVの感染宿主はヒトと一部の霊長類に限定され、また通常のHCV株は培養細胞でほとんど増殖せず基礎研究の障害になっていたが、1999年にHCVレプリコンシステムが¹⁾、2005年にはウイルス培養系が報告され²⁾、薬剤開発の有用なツールが整備され、薬剤開発が急速に進行した。

3. 治療効果に関連する宿主遺伝子

C型肝炎の治療は長くInterferonとRibavirinを基軸とした治療が行われてきたが、副作用を伴う長期投与にもかかわらずウイルス排除効果は50%弱と不十分なものであった。2003年にgenome wide association study (GWAS) により、I型InterferonであるIL28B遺伝子多型がIFN治療効果と強く関連することを報告した(図2)³⁾。すなわち、C型肝炎患者の約1/4のIL28Bのminor allele (rs8099917: TG/GG) を持つ患者は、持たない(TT)患者に比べ強い有意差をもってPEG-IFN・RBV療法が無効であることを予測することが可能となった。

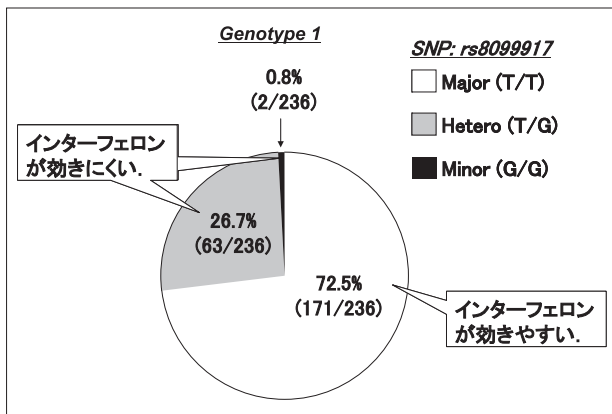


図2 IL-28B遺伝子多型の頻度

4. DAA薬剤の開発状況

現在欧米を中心に、ウイルス蛋白を直接標的として開発されたDAA(Direct Acting Antivirals)と呼ばれる一連の薬剤の開発が進行している(図3)⁴⁾。臨床試験が進んでいる主要なクラスは(NS3)プロテアーゼ阻害薬、(NS5B)ポリメラーゼ阻害薬、およびNS5A阻害薬である。臨床試験段階が進んでいる主要な薬剤はNS3プロテアーゼ阻害薬、NS5Bポリメラーゼ阻害薬、およびNS5A阻害薬である。

HCVプロテアーゼ阻害薬は、HCV-NS3セリン・プロテアーゼの立体構造をもとに設計・開発された。本邦では2011年12月より、ゲノタイプ1型C型慢性肝炎に対するTelaprevir/PEG-IFN/Ribavirin 3剤併用治療が承認されており、ウイルス排除率は初回治療例で73%と優れた効果が得られた一方、貧血、皮疹などの重篤な有害事象が高率に認められ、治療可能施設の制限などが設けられていた。2013年9月に第2世代のプロテアーゼ阻害薬であるSimeprevir(ソブリアード[®])が承認された。Simeprevirは血中薬物動態が安定しており1日1-2回の内服で効果を発現し、第一世代薬に見られる貧血、皮疹などの副作用も少ないとされている(図4)。

5. DAAを用いたInterferon併用・非併用治療プロトコル(図5)

多くのDAAは単独投与では治療開始後早期に高率に耐性変異を生じ、薬剤抵抗性・不応性となる。従って現行では1種類のDAAにInterferon, Ribavirinをadd-onする3剤併用プロトコルとして使用されている。一方IFNを使用せず標的の異なる複数のクラスのDAA、あるいはDAAとRibavirinなど経口薬のみを併用することで相互の耐性ウイルスの出現を抑えつつウイルス排除を狙う“Interferon-free”プロトコルの臨床試験が多数進められている。DAAの多くは日本で主要なウイルス型であるgenotype

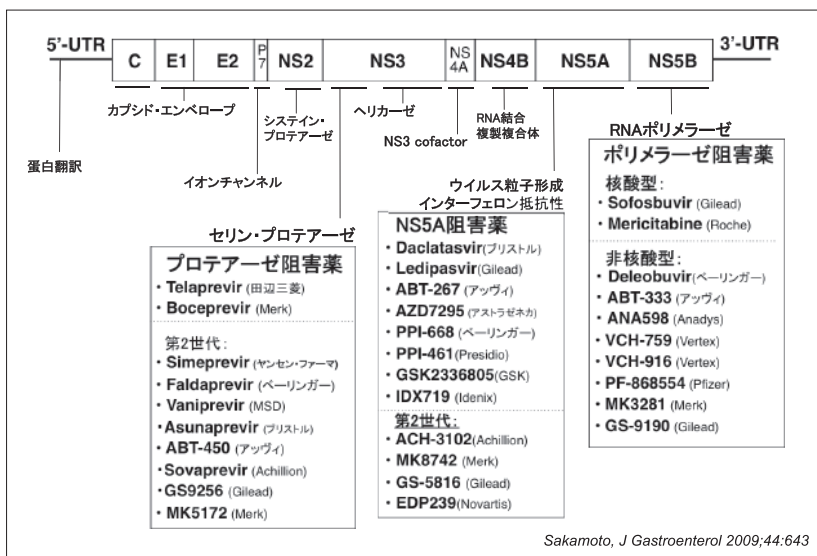


図3 HCVゲノムの構造とDAA(Direct Acting Antivirals)

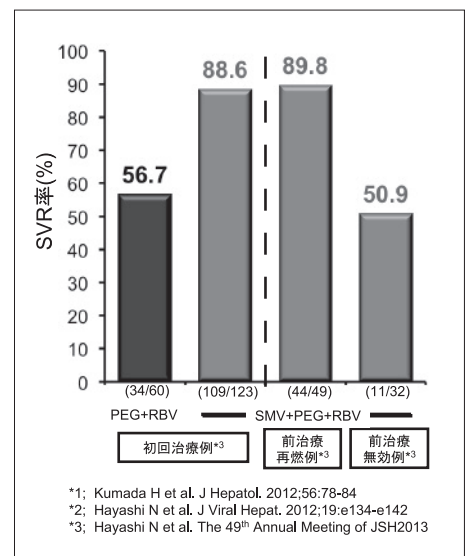


図4 Simeprevirの治療成績(国内第3相試験)

1b型に特に効果が高い。従って、プロテアーゼ阻害薬AsunaprevirとNS5A阻害薬Daclatasvir併用試験では、genotype 1型のほとんどがsubtype 1b型である日本ではIFN非併用下で非常に高いウイルス排除率を達成している(図5)⁵⁾。

6. 核酸型ポリメラーゼ阻害薬

核酸型ポリメラーゼ阻害薬はHCVのNS5B-RNAポリメラーゼを標的とした薬剤で、核酸型と非核酸型に分けられる。Sofosbuvirに代表される核酸型ポリメラーゼ阻害薬は、ウイルスRNAゲノムに取り込まれchain terminationを起こすことにより抗ウイルス作用を発揮する。同薬剤は耐性変異を生じにくく、複数のHCVゲノタイプに対し抗ウイルス活性を有するなどの特徴がある。Sofosbuvirは現在genotype 2, 3型を対象とした臨床試験が先行しており、Interferonを使用せずRibavirin併用12週の服用のみで97% (68/70)と極めて高いウイルス排除率を達成している(図6)。

7. 抗ウイルス療法による肝発癌抑制効果

ウイルス排除が達成されると肝がんの発症率は有意に低下する。しかし一方で、わが国を中心にC型肝炎治癒後症例の肝がん発症の報告がなされており、

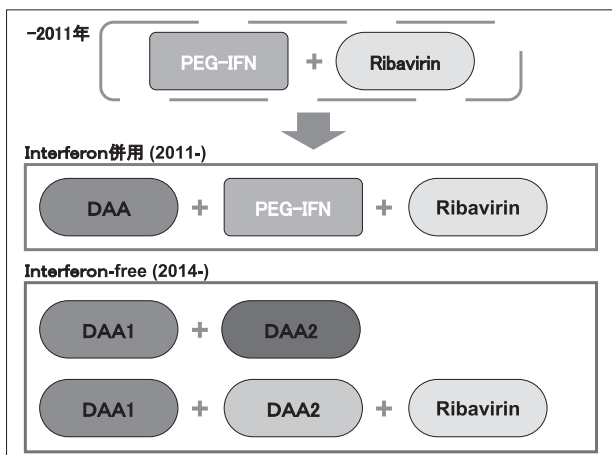


図5 DAAを用いた治療プロトコル

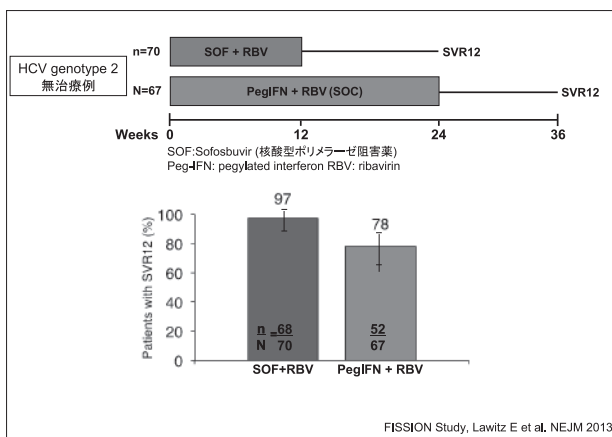


図6 Genotype-2 未治療例におけるSofosbuvir+RBV併用療法

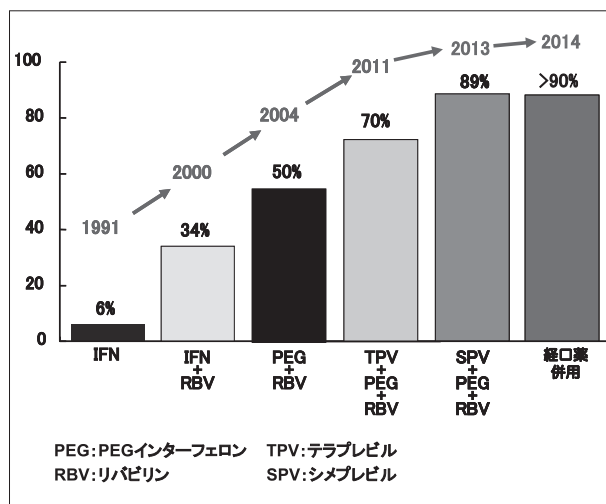


図7 DAA製剤によるC型肝炎治療成績の向上

特に高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが危険因子となる。従って、ウイルス排除後も引き続き慎重な経過観察と肝がんのスクリーニングを継続して行うことが肝要である。

8. 結語

C型肝炎はDAAの登場によりその治療効果が劇的に向上し、現在約80%のウイルス駆除率を達成している(図7)。さらにごく近い将来、経口抗ウイルス薬のみの治療が導入され、治療成績の向上と治療対象の大幅な拡大が期待され、C型肝炎の診療は大きく変貌していく。しかしウイルス駆除後も肝硬度(線維化)・脂肪化の評価による、肝発癌ハイリスク群の囲い込みと肝がんのスクリーニングが特に重要である。さらに北海道においては地域行政の連携などを通じた未治療感染者の拾い上げと治療導入が課題と考えられる。

文献

- 1) Tanabe Y, Sakamoto N, Enomoto N, Kurosaki M, Ueda E, Maekawa S, Yamashiro T, et al. Synergistic inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by combination of ribavirin and interferon- alpha. J Infect Dis 2004;189:1129-1139.
- 2) Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nat Med 2005;11:791-796.
- 3) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009;41:1105-1109.
- 4) Sakamoto N, Watanabe M. New therapeutic approaches to hepatitis C virus. J Gastroenterol 2009;44:643-649.
- 5) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, et al. Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. Hepatology 2011;in press.