

臨床トピックス

ウイルス性肝炎の撲滅に向けて

伊藤 清顕*

はじめに

これまでの科学研究の成果により C 型肝炎ウイルス (HCV) に対しては、最短で 8 週間の直接作用型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAA) の内服治療によりほとんどの症例でウイルスを肝臓から完全に排除することが可能になった。このような HCV に対する治療効果の大幅な改善や B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する出生時のワクチン投与などの対策によりウイルス性肝炎患者の減少が見込まれることから、世界保健機関 (WHO) は 2016 年 5 月に 2030 年までにウイルス性肝炎の新規感染者数を 90%、死亡者数を 65% 減少するという撲滅に向けた達成目標を採択した¹⁾。

一方で国内では、2015 年時点の肝炎ウイルス持続感染者は 191~249 万人であり、これは 2000 年と比較して 32.0~36.8% 減少していたものの、2030 年においても 92~130 万人のウイルス性肝炎の感染者が存在すると推定され、撲滅とは程遠いのが現状である。こういった現状に対して肝炎ウイルス撲滅を達成するためには、検査未受検の HCV 持続感染者を治療に結び付けることや HBV 排除可能な新規治療薬の開発等が必要である²⁾。その他にもウイルス性肝炎撲滅に向けては様々な

課題があり、本稿では HCV および HBV の持続感染者の疫学や治療の現状や課題を解説し、将来の撲滅に向けた取り組みを紹介する。

1. HCV

1. HCV に対する現在の治療薬の選択

HCV に対する DAA による治療は、2015 年に承認されたダクラタスビル (DCV) + アスナプレビル (ASV) の併用療法の承認から 8 年程度経過しており、既に多くの DAA が上市されそして淘汰されてきた。現在では、C 型肝炎治療ガイドライン (第 8.2 版 2023 年 1 月改訂 : 以下 C 型肝炎ガイドライン)³⁾ によると、初回投与の HCV 1 型および 2 型の慢性肝炎および代償性肝硬変に対してはグレカプレビル (GLE) + ピブレンタスビル (PIB) (慢性肝炎は 8 週、代償性肝硬変は 12 週) もしくはソホスブビル + レジパスビル (LDV) が選択肢となる。また、2022 年 8 月からはこれまで DAA 再治療例や非代償性肝硬変に限定されてきたソホスブビル + ベルパタスビル (VEL) が初回治療の慢性肝炎および代償性肝硬変に対しても適応が追加され、初回治療に関してはこの 3 種類の治療法からの選択ということになった (図 1)。初回治療に関しては、治療期間や腎障害の有無、併存薬の種類等により 3 種類の治療法から最適なものを選択することになるが、いずれも有効性は極めて高く 95~100% の症例でウイルス排除が可能である。

— Key words —

B 型肝炎ウイルス, C 型肝炎ウイルス, 直接作用型抗ウイルス薬, 核酸アナログ製剤

* Kiyooki Ito : 愛知医科大学内科学講座 (肝胆膵内科) 教授

C型慢性肝炎・代償性肝硬変^{※1 ※2 ※3} (DAA治療歴なし)

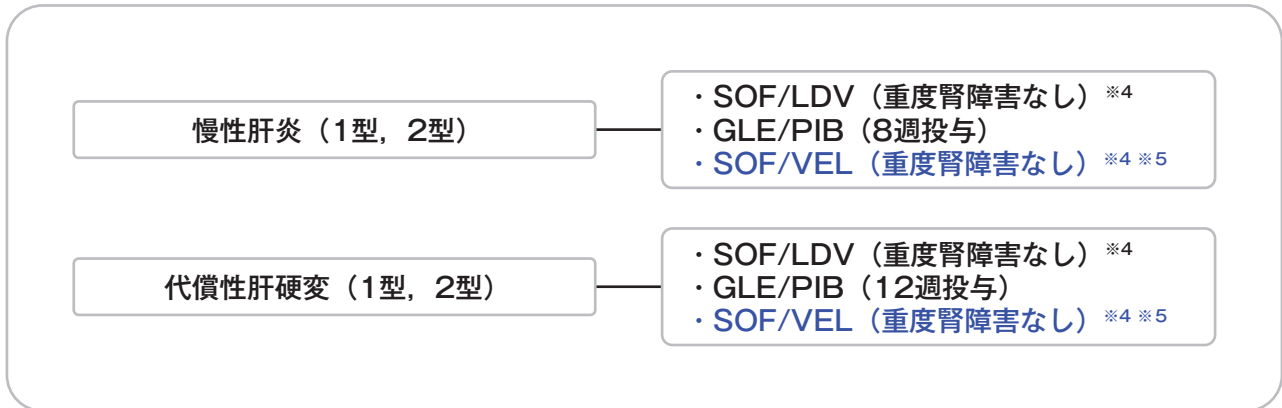


図1 C型慢性肝炎・代償性肝硬変(DAA治療歴なし)治療フローチャート

(日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン第82版)

※1 高齢者、肝硬変、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う

※2 1型と2型の混合感染に対しては、pangenotypeに有効なGLE/PIB、SOF/LDV、SOF/VELで治療する

※3 ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠以外のIFNフリーレジメンはChild-Pugh分類grade BまたはCの症例には禁忌、ないし使用すべきではない

※4 重度の腎機能障害(eGFR < 30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である

※5 本邦における慢性肝炎への臨床試験は行われていない

2. HCV 排除後のフォローアップ

DAA治療を施行した22,500例においてウイルス排除(Sustained Virological Response: SVR)を達成した症例において有意に肝発癌を抑制したという報告⁴⁾や31の論文をまとめたメタアナリシスによりDAA治療がインターフェロン(IFN)治療や無治療と比較して有意に肝発癌を抑制したことが報告されている⁵⁾。しかし、たとえSVRを達成したとしてもその後発癌する症例が一定数認められるため、SVR後の画像検査によるフォローアップが重要である。特に肝線維化進行例や肝癌治療後の患者においては既に*TERT* promoterや*TP53*、*CTNBI*といった肝発癌に関与する遺伝子異常やエピジェネティクスの変化等が蓄積されていると考えられるため、このような症例においてはより厳重な注意を要する⁶⁾。その他、HCV SVR後の肝発癌の高危険群として糖尿病や男性といった因子もあげられている⁷⁾。

3. HCV 撲滅に向けた取り組み

WHOはウイルス性肝炎撲滅に向けてHCV感染に関する2030年までの具体的な達成目標として、新規感染者の80%減少、死亡者の65%の減少、診断率90%、治療率80%の達成をあげている。わが国においては、肝炎対策基本法および肝炎対策基本指針に基づき、①肝疾患治療の促進、②肝炎ウイルス検査と重症化予防の推進、③地域における肝疾患診療連携体制の強化、④国民に対する肝炎の正しい知識の普及、⑤肝炎に係る研究の推進の5本の柱を基本とした肝炎総合対策が行われている。近年、このような積極的な取り組みの効果やDAA治療によるウイルス排除によりC型肝炎感染者数は年々減少している。しかし、2015年時点ではC型肝炎陽性と診断されても治療を受けていない人が約42万人残されているとされる。現在、特定感染症検査等事業(保健所、委託医療機関により実施)、健康増進事業、職域検査促進事業、電子カルテを使用したアラートシステ

ムによる非専門医からの紹介促進, 各都道府県における肝炎医療コーディネーターの養成などウイルス性肝炎に対する受検, 受診, 受療を促進するための様々な取り組みが行われている。

II. HBV

1. HBV 撲滅に向けた取り組み

HBV に関する 2030 年までの WHO が掲げる目標には, 新生児に対する 3 回のワクチン接種の達成率 90% および母子感染に対する出生時のワクチン等による処置の達成率 90% が含まれている, これらに関しては国内では既に目標は達成されている。一方で, HCV 感染者と同様に HBV 感染者に関しても診断率 90%, 必要な感染者への治療率 80% が目標として掲げられている。しかし, HBV に対しては有効なワクチンが存在するものの現状では HBV を排除可能にする薬剤が存在しないため, 診断率や治療率が向上したとしても撲滅を達成することは HCV と比較してより困難であると考えられる。このような薬剤の状況において, 次項以降で HBV に関する疫学および治療薬の現状, 新規治療薬の開発状況に関して述べる。

2. HBV の疫学(ジェノタイプごとの感染者数と地理的分布の変遷)

これまでの B 型急性肝炎の全国調査の結果により, ジェノタイプ A の比率は 1990 年代半ばより上昇し 2010 年まで上昇を続けたが, それ以降は微減もしくは変化を認めずおよそ 50% 程度の割合で推移している⁸⁾。ジェノタイプ A による急性肝炎は他のジェノタイプと比較して慢性化しやすいため⁹⁾, B 型慢性肝炎においてもジェノタイプ A の比率が上昇していることが予測された。しかし, 2000-2001 年, 2005-2006 年, 2010-2011 年そして 2015-2016 年と 5 年ごとの B 型慢性肝炎の全国調査を実施した結果, ジェノタイプ A の割合は 1.7%, 3.4%, 4.1%, 4.0% であり最近はやや減少傾向であることが示唆された⁸⁾。しかし, 若年層ではジェノタイプ A の割合が上昇してきていることから, ジェノタイプ A の感染拡大には今後も引き続き注意が必要である。

ジェノタイプごとに 5 年ごとの年代別の患者分布をみると, ジェノタイプ B と C においては太平洋戦争終結後 5 年以内に生まれた層がピークとなっており, 戦後の混乱期に開始された集団予防接種により感染が拡大した可能性が示唆された。また, ジェノタイプ B の症例は年々高齢化してきており今後かなりの減少が見込まれるが, 一方でジェノタイプ C の症例は中高年にもかなり多くの症例が認められしばらくの間は大きな減少は見込めない。ジェノタイプ A は若年層にピークがあり, 今後他のジェノタイプが高齢化していくとさらにその割合が増加していくものと考えられる。図 2 に示すように地域別にジェノタイプ分布の 5 年ごとの変化を見ていくと, もともと東北や沖縄地方で多く認められたジェノタイプ B が北海道や関東地方においても増加している傾向が認められた。また, もともと認められた四国地方のジェノタイプ D の割合が最近増加している傾向が認められた⁸⁾。

東海地方では, 関東や近畿といった大都市をかかえる地域と同様に比較的ジェノタイプ A の占める割合が高い。これはジェノタイプ A による慢性肝炎が性行為感染による急性肝炎から慢性化した症例が多いことに関係していると考えられる。

3. HBV に対する治療の現状

HBV に対しては, ワクチンにより感染を予防することはできるが現在のところ薬物によりウイルスを肝臓から完全に排除することはできない。このため, HBV に対する薬物治療の目標は日本肝臓学会のガイドライン上短期では HBe 抗原および HBV DNA の陰性化, ALT の持続正常, 長期では HBs 抗原の消失とされており, 肝硬変や肝癌といった難治性肝疾患への移行をいかに防ぐかということに重点が置かれている¹⁰⁾。

治療の長期目標となる HBs 抗原の消失に関しては現在の核酸アナログを中心とした治療では達成することが難しく, 現在世界各国で HBs 抗原低下や消失を目標とする新規薬剤の臨床試験や創薬研究が行われている。HCV と比較して HBV の肝細胞からの完全排除を困難にしているのは,

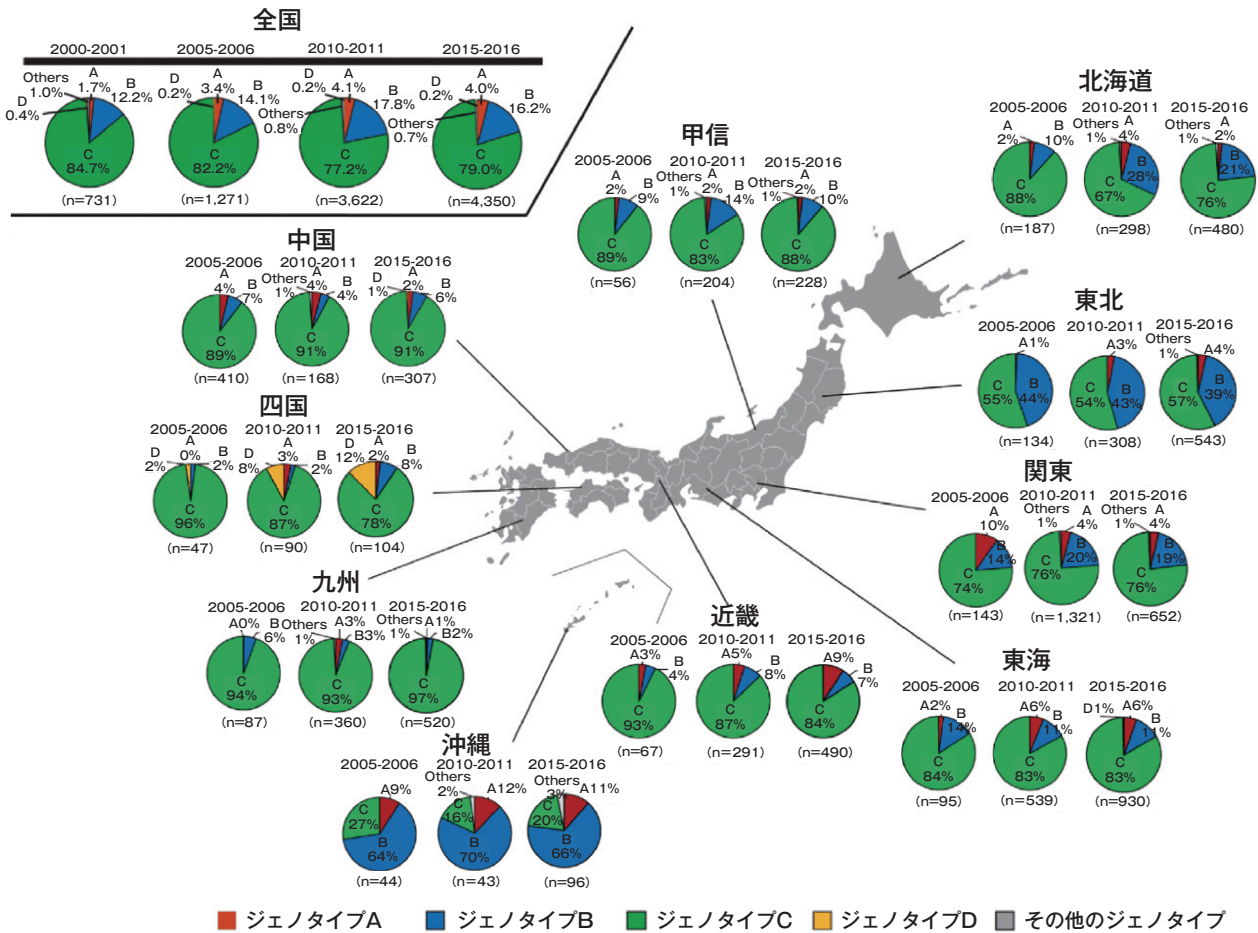


図2 2005-2006年, 2010-2011年, 2015-2016年におけるB型慢性肝炎全国調査の結果による地域ごと年代ごとのHBV ジェノタイプ分布の変遷(文献 10 を改変)

HBV のウイルス DNA が肝細胞の核内に侵入し強固な covalently closed circular DNA (cccDNA) として存在することや核内でヒトゲノムに組み込まれることが最大の要因になっている。HBV の創薬研究においては、エントリーインヒビターやcccDNA 阻害といったHBV 排除に向けた新たなメカニズムも治療標的とされており、将来的にはHBV に対しても肝細胞からの完全排除が目標となる。

4. HBV 創薬研究

HBV ライフサイクルと直接作用型の抗HBV 剤の創薬標的を図3に示す¹¹⁾。

①エントリー阻害剤

N 末端側がミリスチル化されたPreS1 ペプ

チド(Bulevirtide [Hepcludex[®]])はHBV の受容体であるナトリウム依存性胆汁酸輸送担体(NTCP)との結合を阻害して抗ウイルス効果を発揮する。Bulevirtide [Hepcludex[®]]はD型肝炎ウイルス(HDV)に対しては、46-77%の患者で2 log 以上の低下を示し、EUでその使用が承認されている。その他NTCP 阻害薬(A2342 やAB-543), サイクロスポリン誘導体や胆汁酸誘導体¹²⁾がエントリーインヒビターの候補としてあげられている。

②カプシド形成阻害剤

HBV のコア蛋白質もしくはカプシドはHBV のライフサイクルの中で重要な働きをしており薬剤標的となる。カプシド形成阻害剤はカプシドの形成を阻害しプレゲノムRNAの取り込

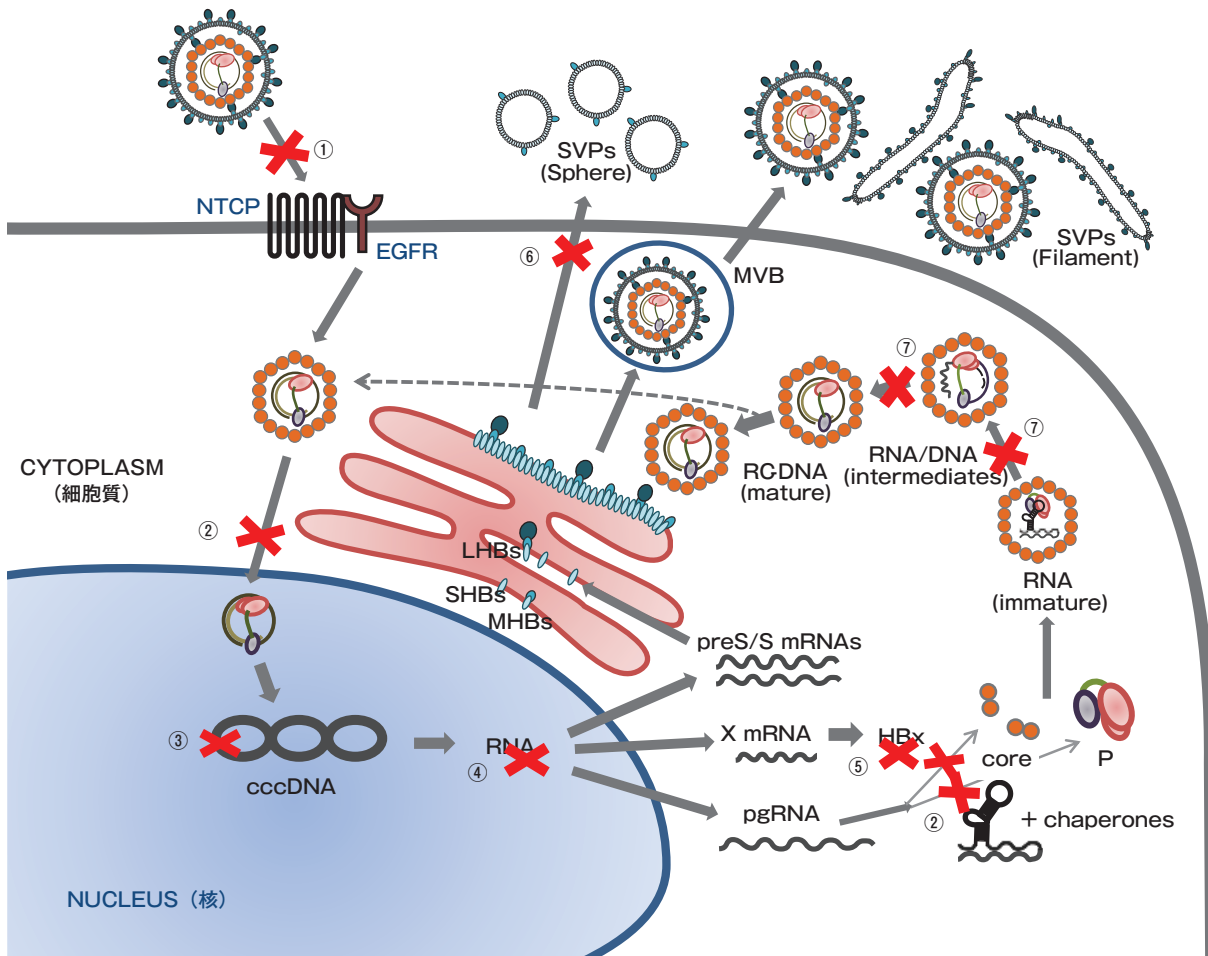


図3 HBV ライフサイクルと直接作用型抗ウイルス剤の標的的部位

①エントリー阻害剤, ②カプシド形成阻害剤, ③cccDNA 阻害, ④ siRNA によるウイルス RNA のサイレンシングアンチセンスオリゴによるウイルス RNA サイレncing, ⑤ HBx 阻害, ⑥ HBs 抗原分泌阻害剤, ⑦核酸アナログ製剤

みを阻害し HBV の複製を阻害する。もう一方でカプシド形成阻害剤はヌクレオカプシドの再利用を阻害することにより cccDNA 形成を阻害する。

③ HBV 蛋白質合成 / 翻訳阻害剤

HBV 翻訳阻害剤による HBV RNA サイレncing はビリオンおよび HBs 抗原の産生を抑制し免疫応答をブーストすることにより HBs 抗原消失が期待できる。HBV 蛋白質合成 / 翻訳阻害剤としては、それぞれ薬物動態的に大きな違いが認められるが siRNA およびアンチセンスオリゴが含まれる。

④ cccDNA 阻害もしくは⑤ HBx 阻害による cccDNA 低下

HBV の完全排除に関しては cccDNA の破壊もしくは低下が必要となる。cccDNA のエピジェネティクスを標的として in vivo で HBs 抗原に対して効果が認められた経口薬 (KDM5 demethylase inhibitor) が開発されているが、安全性の理由から臨床試験は中止されている。その他、Farnesoid X receptor (FXR) アゴニストの EYP001 は cccDNA 転写阻害効果を有するとされる。また、HBx 阻害は cccDNA のエピジェネティック制御に影響を及ぼし抗 HBV 作用を発揮し得る。

⑥ HBs 抗原分泌阻害剤

核酸ポリマーは他の HBV マーカーに影響を与えずに HBs 抗原量を急速に低下させる。REP2139 は phase II trial において TDF と Peg-IFN との併用で 48 週の治療終了時に 44% の HBs 抗原消失と治療終了後 24 週で 39% の functional cure を達成した。一方で肝細胞内への HBs 抗原の蓄積が原因と考えられる ALT の上昇を認めており、安全面に関して今後の慎重な解析が重要となる。

まとめ

以上、HCV と HBV に分けて、それぞれの肝炎ウイルスにおける撲滅に向けた今後の課題を記述した。HCV に関しては、治療効果が極めて高い薬剤が登場したため、感染に気付いていないもしくは気付いていても治療を受けていない感染患者をいかに掘り起し治療に結び付けるかが重要である。また、HBV に関してはウイルス排除を可能にする新規薬剤の開発が急務である。以上の面から考えると、日本は WHO の掲げる撲滅に向けた目標が達成可能であると期待される数少ない国の一つであるが、真の意味でのウイルス性肝炎撲滅を達成することは極めて困難である。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) WHO : Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 Towards ending viral hepatitis. 2016.
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.
- 2) Tanaka J, et al : Burden of chronic hepatitis B and C infections in 2015 and future trends in Japan : A simulation study. *Lancet Reg Health West Pac* 2022 ; 22 : 100428 .
- 3) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 : C 型肝炎治療ガイドライン (第 8.2 版). 2023 年 .
- 4) Kanwal F, et al : Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017 ; 153(4) : 996-1005 .e1.
- 5) Frazzoni L, et al : Hepatocellular carcinoma recurrence after hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021 ; 10(8):1694.
- 6) Oe N, et al : Clinical and molecular basis of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication. *Pathogens* 2022;11(4):430.
- 7) Degasperis E, et al : Factors associated with increased risk of de novo or recurrent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis treated with direct-acting antivirals for HCV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(6) : 1183-1191 e7.
- 8) Sakamoto K, et al : Trends of hepatitis B virus genotype distribution in chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2022 ; 57(12) : 971-980 .
- 9) Ito K, et al : Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014 ; 59(1) : 89-97.
- 10) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 : B 型肝炎治療ガイドライン (第 4 版). 2022.
- 11) Wong GLH, et al : How to achieve functional cure of HBV : Stopping NUCs, adding interferon or new drug development? *J Hepatol* 2022 ; 76(6) : 1249-1262.
- 12) Ito K, et al : Dual agonist of farnesoid X receptor and Takeda G protein-coupled receptor 5 inhibits hepatitis B virus infection in vitro and in vivo. *Hepatology* 2021 ; 74(1) : 83-98.