



C型肝炎排除に関する EASL 方針声明

要旨

直接作用型抗ウイルス (DAA) 療法による C型肝炎ウイルス (HCV) 感染の治療は、近年の重要な臨床的進展のひとつである。しかし、多くの国では治療は感染集団の一部に限られており、その主な理由は DAA 療法の初期費用が極めて高いことであり、また既知の未治療患者が多数存在し、それに関連する受け入れ能力の問題もある程度かかわっている。さらに、多くの HCV 感染患者はまだ診断を下されていないか、診断を下されているものの治療とケアにつながっていない。

HCV 感染は容易に治癒させることから、2014 年の世界保健総会は、すべての国に対し包括的な国内ウイルス性肝炎戦略を策定することを求める決議 67.6 を採択した。2 年後の 2016 年に、世界保健機関 (WHO) はウイルス性肝炎に関する最初の世界保健部門戦略を採択し、公衆衛生上の脅威であるウイルス性肝炎を 2030 年までに排除することを全体的な目標とし、これを原則として次の 2 つの標的に基づいて評価することとした。新規感染を 80%低減させ死亡率を 65%低減させる。

欧州肝臓会議 (EASL) によるこの方針声明の目的は、政策作成者、医療従事者、肝炎発生コミュニティおよび患者に対し、公衆衛生上の脅威としての C型肝炎は 2030 年までに、または中欧および西欧の多くの国に当てはまるようにそれより早期に排除可能であり、また排除するべきであるということを提示することである。医師会および医師は患者や肝炎発生コミュニティなど他の主要ステークホルダーとの協力下で公衆衛生上の脅威としての HCV を排除するに当たり重大な役割を担うと EASL は考えており、また EASL はこのような行動を実施するために HCV 感染発生コミュニティと協力することを約束する。

重要なメッセージ

EASL は以下を推奨する:

- すべての欧州諸国が、以下を目的とした包括的な国内 C型肝炎戦略または行動計画を策定すること。国民全体の意識を高め、適切な予防措置を確保する。検査を提供する。WHO 欧州地域事務所 (2017) においてウイルス性肝炎に対し保健部門が対応できるように、WHO のウイルス性肝炎に関する世界保健部門戦略および WHO 行動計画に合わせて患者のケア、治療およびフォローアップにつなげる。
- すべての欧州諸国が C型肝炎の管理に関する EASL の推奨事項を採択する。この推奨事項では、C型肝炎患者すべてに対して治療を検討し、治療は DAA で開始すべきであることが述べられている。

- DAA は、さらなる償還制限を避けるために、また政府が包括的排除戦略を実施できるように、妥当な価格で世界中で使用できるようにすべきである。

C型肝炎とその排除とは

肝炎は肝臓の炎症状態であり、ウイルスによって生じることがある(ウイルス性肝炎)。長年持続すると、肝硬変や肝細胞癌 (HCC) などの致死的状态に進行することがある。C型肝炎も全身に影響を及ぼし多数の肝外症状を引き起こす全身性疾患である。ウイルス性肝炎は世界的に見て7番目に多い死因であり、HIVを上回る(1)。肝炎を引き起こしうる5つのウイルス物質のうち、C型肝炎ウイルス (HCV) は最も致命的なもののひとつであり、年間の死亡はおよそ400,000件である(2)。世界的に見て、活動性のHCVに感染している患者は7100万人と推定され、1100万~1400万人は欧州在住である(3)。

HCV感染は症状を引き起こすことなく宿主内に留まることがあるため、長年、場合によって数十年気付かれない。疲労、関節痛、神経認知障害などのC型肝炎の多くの症状は特異的ではなく、C型肝炎感染患者にこのような症状が見られないこともある。このため、症例発見は非効率的であり、診断が遅れることが普通であり、有効な検査戦略を実行するのは困難である(4)。この間、前方感染が生じ得るだけでなく、持続的な炎症が肝硬変に至ることもあり、そうなると肝組織が瘢痕組織に変化し、最終的に肝不全およびHCCとなる。このようなHCVの合併症は早期死亡の主な原因である。感染の多くが数十年前に生じていることから、多くの国で肝疾患の激しい進行が後期合併症および死亡を恒常的に増大させている。また、診断率の上昇および有効な治療との適切なつながりが無い状態では、この数字は今後長期間上昇し続けると推定される(3)。

血液バンクおよび侵襲的な医学的手技の分野における予防措置によりHCVの医療関連感染は大幅に減少しているが、薬物を注射する人など一部の集団ではまだ感染リスクが高い。HCV感染のリスクが高い他の集団としては、男性同士で高リスクの性行為を行う人、囚人、性風俗業の人、高度の流行地域からの移民、血液透析を受けている患者が挙げられる。

HCV感染を予防するワクチンはない。しかし、製薬業界、臨床研究者および患者の間の長年にわたる協力により、HCVのライフサイクルを直接妨害する新規医薬品が開発された。これが直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) である。2014年以降、極めて有効で、忍容性に優れ、すべて経口投与できるDAAベースの併用療法が使用できるようになった。現在、この療法では1~4錠を毎日投与し、その期間は8~16週間に限られ、症例の95%以上でウイルスを排除できる(5)。治療によるウイルス排除により、非代償性肝疾患やHCCなどのほか、肝外症状および肝臓関連ならびに非肝臓関連の死亡など、長期的合併症のリスクが低減することから、臨床的転帰が劇的に改善される。

DAAの登場は、この分野における真の医学的革命となった。原則として、今日ではすべてのHCV感染患者を治療し治癒させることができるが、現実にはまだその状況に達していない(6)。多くの障

害が療法への普遍的アクセスを妨げている。状況によっては DAA の価格が高いため、疾患が進行した患者のみが治療を受けられる。その他の患者では、肝疾患の専門医のみが DAA を処方でき、これがケアの新しいモデルへのアクセスと策定を制限している。さらに、国によっては、患者が薬物またはアルコールの使用をやめる場合にのみ DAA が処方される (7)。

2016年に、世界保健機関は公衆衛生上の脅威としてのウイルス性肝炎の排除を求める最初のウイルス性肝炎に関する世界保健部門戦略を採択した。これには2つの目標があった。2030年までに新規 HCV 感染を80%、死亡率を65%低減させることであり (8)、2020を中間時点として一連のサービス適用目標を達成することであった。これは5つの戦略的方向性(戦略的情報、影響を与える介入、公平性、持続可能性のための資金調達および加速のための革新)を示すもので、2015年から2030年の間に新規感染を低減させ救命を行うことを目指した具体的な措置を包含している。すべての WHO 加盟国が2016年にこの戦略を承認しており、EASL はこれを実施することを強く推奨する。

推奨事項

EASL はウイルス性肝炎戦略の策定をすべての国に求める世界保健会議の決議 67.5 (8) を支援し、公衆衛生上の脅威としての C 型肝炎を2030年までに排除することこのような戦略の目標とすることを推奨する。各国の行動計画において、この目標について具体的に言及し、費用を見積り包括的なものとする、すなわち予防措置、検査、ケア、治療および治療後のフォローアップへのつながりを含めた連続する C 型肝炎ケアのすべての段階を含めることが必要である。計画は、可能な限り最善の治療を提供すると同時に集団レベルで最も広範な有益性を与えることを目指して、各医療制度の枠組み内において公衆衛生アプローチに従う必要がある (9、10)。

排除活動のすべての段階で患者および感染のリスクが最も高い人を対象に含めることが重要である。EASL は、すべてのステークホルダーに対し、この重要な目標を達成するために協力することを勧める。EASL は、C 型肝炎などにより生命を脅かす合併症を発症する患者が治療に至る単純で安全な療法を受けられないという問題について倫理的に考慮することに、すべての関連ステークホルダーの関心を向けたいと考える。

以下の推奨事項で示唆されるすべての措置は、医療従事者、患者、政策作成者、メディアおよび公衆を含むすべてのレベルにおいてウイルス性肝炎に対する全体的認識を高めるためにさらに多くの努力を求めるものである。

慢性的 HCV 感染患者のほか新たに感染した患者の人数、およびすべてのサブグループにおいてスクリーニングや診断を受け、これがケアと治療につながった人の数に関する頑健なデータを国レベルで、また適切な場合には地域レベルで提供し、WHO の目標に向かっての進展を一貫してモニタリングしそれによって活動を調整することが必要である。

予防

EASL は、HCV 感染を予防するためにすべての状況において危害を低減させることに関する国連総会決議 (11) を支援する。医療従事者および一般集団の両者がさまざまな感染様式について、また最も有効な予防措置について認識する必要がある。予防ワクチンが存在しないことから、危害低減戦略の実行(オピオイド代替療法、薬物を注射する人のための安全な注射機器、安全な性行為、

囚人を含むすべての高リスク集団における認識の向上などを強化するとともに、HCV 感染に関係する汚名および差別に対抗する必要がある。また、治療の成功は再感染を予防するものではないことから、治療した人に対する予防措置を進める必要がある。

C 型肝炎の検査

EASL は、ウイルス血症検査を含む迅速なポイントオブケア検査の使用を推奨する。このようなアッセイは、問題となるすべての状況で実施する必要がある。スクリーニングには、HIV および B 型肝炎ウイルスに関する検査を含める必要がある。この 2 つの病原体は HCV と共に感染することが多いためであり、高リスクの職業に従事している人を優先すべきである。一般医および薬物・アルコール専門医に対し、このような集団の人々の検査を行う重要性について知らせる必要がある。リスクベース以外のスクリーニング戦略(出生コホートや、場合によっては一般集団を標的としたものなど)を、地域の疫学的状況に従ってコスト効率および実現可能性に関して評価する必要がある。各国は、依存および危害低減サービスや刑務所など、病院外の環境での検査を増やすことで、遅延性発症や診断の遅れを避ける措置を講じる必要がある (4)。

ケアにつなげる

治療中および治療後に必要に応じて認定処方者の数を増やし、遠隔医療ベースの臨床症例の検討および決定を促進し、連続するケアへの同業者および中間レベル医療提供者の関与を強化することで、ケアにつなげやすくする必要がある。

治療

償還制限が存在すると DAA へのアクセスが妨げられることから、C 型肝炎の治療に関する EASL の推奨事項に従って (5) 各国はこれを取り除くことに焦点を当てる必要がある。後の疾患発症と前方感染を防ぐために、支払者および医療提供者が HCV 感染の早期治療の利点を認識しなければならない。C 型肝炎患者の早期治療により、疾患進行モニタリングに関係するコストが低減し、患者の QOL が改善されるとともに、業務生産性の低下が抑えられる。一方、進行した疾患の場合、肝癌の発症をモニタリングするために治療に達した後も継続的なケアが必要である。専門医と依存症ケアセンター、刑務所および他の問題のある環境の分担ケアにまで治療を拡張する必要がある。DAA 療法へのアクセスを強化するに当たり政策作成者を支援するために、病的状態および死亡に対する DAA 療法のプラスの影響を国レベルで説明する必要がある。持続性ウイルス学的著効 (SVR) に達した後に再感染した患者は、高リスクの業務に従事している可能性が高く、したがって前方感染に寄与すると考えられることから、このような患者の再治療に対し特に注目する必要がある。多くの欧州諸国で現実となっているように、支払者および製薬業界は価格低減に合意すべきである。

医学会および医師は他の主要なステークホルダーと共に HCV の排除において重要や役割を担うと EASL は考えており、また EASL は 2030 年までに C 型肝炎ウイルスを確実に排除するために、WHO のウイルス性感染戦略および EASL のガイドラインの実行に取り組んでいく。

文献

1. Stanaway JD, *et al.* 1990 年～2013 年におけるウイルス性肝炎の世界的負荷: Global Burden of Disease Study 2013 の所見。Lancet 2016;388(10049):1081-8.

2. 世界保健機関。世界肝炎報告書 2017 年。
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
(2018年5月26日にアクセス)
3. Razavi H, et al. C型肝炎ウイルスの保有率および2030年までの欧州連合におけるウイルス排除に関するWHOの目標に達するために必要な介入のレベル:モデル化試験。欧州連合HCVコラボレーター。
Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2(5):325-36
4. Mauss S, et al. 医学的ケアにおける遅発性慢性ウイルス性肝炎:コンセンサス定義。*BMC Med* 2017;15(1):92.
5. 欧州肝臓学会。C型肝炎の治療に関するEASL推奨事項2018年。*J Hepatol* 2018年4月9日 [Epub ahead of print]
6. Cooke et al. ランセット消化器病学および肝臓学委員会ウイルス性肝炎排除の強化, 2019; 4: 135–84.
7. Marshal AD, et al. 欧州におけるHCV感染症治療用インターフェロンフリー直接作用型抗ウイルス薬の償還制限 *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(2):125-133
8. 世界保健機関。ウイルス性肝炎に関する世界的保健部門戦略2016~2021年。ウイルス性肝炎の終息に向けて。<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=19275FA9575FBF110A73E0E94130C338?sequence=1> (2018年5月26日にアクセス)
9. Papatheodoridis GV, et al. C型肝炎:欧州においてHCVを排除するための欧州戦略および各国戦略を成功させるエンドキー要素の始まり。*J Viral Hepat* 2018;25(Suppl 1):6-17
10. Heffernan A, et al. ウイルス性肝炎の世界的排除を目指して:連続したケアに沿う課題。*Open Forum Infect Dis* 2017;5(1)
11. 2016年4月14日付け国連総会決議。<http://undocs.org/A/S-30/L.1> で閲覧可能(2018年5月26日にアクセス)

作成者: Francesco Negro, Nina Weis and Jeffrey Lazarus

詳細については、margaret.walker@easloffice.euにお問い合わせください。