

原 著

**当院における Genotype1b 型 C 型慢性肝疾患に対する
インターフェロンフリー療法の治療成績**

山本 義也 北潟谷 隆 霜田 佳彦
伊藤 淳 大野 正芳 工藤 大樹
畑中 一映 成瀬 宏仁

Effectiveness of Interferon-free therapy
for Genotype 1 Hepatitis C in our hospital

Yoshiya YAMAMOTO, Takashi KITAGATAYA
Yoshihiko SHIMODA, Jun ITO, Masayoshi OHNO
Taiki KUDO, Kazuteru HATANAKA, Hirohito NARUSE

Key words : hepatitis C — direct acting antivirals

はじめに

C型慢性肝疾患に対して、平成23年11月 Direct Acting Antivirals (DAA) が登場し、それまでの標準治療であったインターフェロン (IFN) /リバビリン (RBV) 療法と併用することで、治療効果が飛躍的に向上した¹⁾。平成26年9月からは、IFN と併用しない IFN free 療法も可能となり、治療対象が大幅に拡大された²⁾。今回、IFN free 療法の治療成績について検討したので報告する。

対象と方法

平成26年10月以降に当科で導入した IFN free 療法のうち、治療終了12週後の血中 HCV RNA 持続陰性化 (sustained virological response ; SVR) の効果判定可能な213例を対象とした。IFN free 治療内容は、Daclatasvir (DCV) /Asnareprevir (ASV) 療法66例、Sofosbuvir (SOF) /Ledipasvir (LDV) 療法69例、Ombitasvir (OBV) /Paritaprevir (PTV) /Ritnavir (r) 療法14例、Sofosbuvir (SOF) /Ribavirin (RBV) 療法64例だった (表1)。尚、DCV/ASV, OBV/PTV/r 療法においては、原則ベースラインで NS5A, NS3/4A 耐性変異のない症例を選択した³⁾。患者背景、抗ウイルス効果、non-SVR 症例の特徴、および有害事象について検討した。

表1 IFN free regimen

regimen	n
Daclatasvir/Asnareprevir (DCV/ASV)	66
Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV)	69
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritnavir (OBV/PTV/r)	14
Sofosbuvir/Ribavirin (SOF/RBV)	64

結 果

患者背景は、年齢中央値 (範囲) ; 69 (30~88) 歳、性別 (男/女) ; 95/118例、治療歴 (初回/再治療) ; 133/80例、肝障害 (慢性肝炎/肝硬変) ; 163/50例、肝癌既往 (あり/なし) ; 22/191例、Serotype (1/2) ; 149/64例、HCV RNA 中央値6.2 (2.6~7.5) logIU/ml、白血球数中央値4800 (1500~28900)/ μ l、血色素中央値12.9 (7.5~17.6) g/dl、血小板中央値15.4 (2.8~44.8) $\times 10^4$ / μ l、ALT中央値36 (9~379) IU/l、eGFR 中央値73.6 (5.5~199.2) ml/min/1.73m²で透析症例が5例含まれていた (表2)。

経時的血中 HCV RNA 陰性化率は、全体では治療開始後4週目/終了時/SVR で各々 75/99/95%、各治療法別では DCV/ASV 療法で88/97/94%、SOF/LDV 療法で65/100/97%、OBV/PTV/r 療法で86/100/100%、SOF/RBV 療法で70/100/94%と、いずれの治療法も非常に良好な抗ウイルス効果が得られていた (図1)。透析5例に対しては何れも DCV/ASV 療法が選択されていたが、治療経過中に特に問題は生じず、全例 SVR が達成され

*市立函館病院 消化器病センター 消化器内科

ていた。

Non-SVR 症例の患者背景は、年齢中央値：78歳、性別 (男/女)：0/10例、治療歴 (初回/再治療)：6/4例、肝障害 (慢性肝炎/肝硬変)：3/7例、肝癌既往 (あり/なし)：3/7例、Serotype (1型/2型)：6/4例、HCV RNA 中央値6.3logIU/ml、白血球数中央値4300/ μ l、血色素中央値12.0g/dl、血小板中央値11.0 $\times 10^4$ / μ l、ALT 中央値35IU/l、eGFR 中央値64.6ml/min/1.73m²で、治療内容は、DCV/ASV 療法 4例、SOF/LDV 療法 2例、SOF/RBV 療法 4例だった (表3)。耐性変異に関して

は、DCV/ASV 療法で治療前後の比較をしたところ、Y93変異は1例から3例へ、L31変異は0例から1例へ、D168変異は0例から3例へと、何れも変異率は増加しており、3例で多剤耐性変異が出現していた。

有害事象については、DCV/ASV 療法で中止が5例 (肝機能障害1例、血圧上昇1例、viral breakthrough 1例、肝癌再発2例)で見られたが、その他の治療では中止例は認められなかった。SOF/RBV 療法で貧血が懸念されたが、超高齢者や腎機能低下例でRBV 初期投与量を減量するなど調整することで、治療開始後のRBV の減量は2例に留まった。

表2 IFN free 治療導入患者背景

n=213	
年齢 (才)	69 (30~88)
性別 (男/女)	95/118
体重 (kg)	58 (38~100)
治療歴 (初回/再治療)	133/80
CH/LC	163/50
HCC 既往 (あり/なし)	22/191
HCV RNA (logIU/mL)	6.2 (2.6~7.5)
Serotype (1/2)	149/64
白血球 (μ l)	4800 (1500~28900)
ヘモグロビン (g/dl)	12.9 (7.5~17.6)
血小板 ($\times 10^4$ / μ l)	15.4 (2.8~44.8)
ALT (IU/l)	36 (9~379)
AFP (ng/ml)	4.4 (2.0~250.8)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	73.6 (5.5~199.2)
IL28B (TT/TG/GG/未測定)	152/55/5/1

考 察

我が国のC型肝炎に対するIFN治療は平成4年に保険適応になった。当初はIFN単独療法時代であったが、SVRは全体で3割程度、特にSerotype1症例ではSVR10%前後と低率であった。その後、平成13年にRBV、平成15年にはPEG-IFN製剤の登場で、いわゆるPEG/RBV併用療法全盛期⁴⁾を迎え、48週間治療でSVR50%前後達成できるようになった。平成23年DAAの一種であるプロテアーゼ阻害薬が使用可能となり¹⁾、PEG/RBVとの3剤併用療法で、治療期間は24週間と短縮し、SVRは80%前後にまで向上した。しかし、IFNとの併用治療であるため、高齢者や基礎疾患を有する者への使用は限定的であった。平成26年IFNを併用しないIFN free治療が登場した。プロテアーゼ阻害薬と別のカテゴリーのDAA製剤であるNS5A阻害薬との併用療法である²⁾。治験でのSVRが80%を超えるという報告に当初は懐疑的であったが、市販後のReal-worldでも確かな治療効果を実証された。有害事象もIFN併用療法と比べ著しく軽減され、これまでC型肝炎の抗ウイルス治療を受けることができなかったIFN不適格例や代償期肝硬変例にも広く導入され始めた。一方、失敗例においては耐性変異が時に複雑に出現することが判明したため、耐性プロファイルを意識した治療選択が求められるようになった。その後、DAA製剤のもう一つのカテゴリーであるNS5Bポリメラーゼ阻害薬が登場し⁵⁾、より耐性変異に強い治療法が選択可能となってきている。

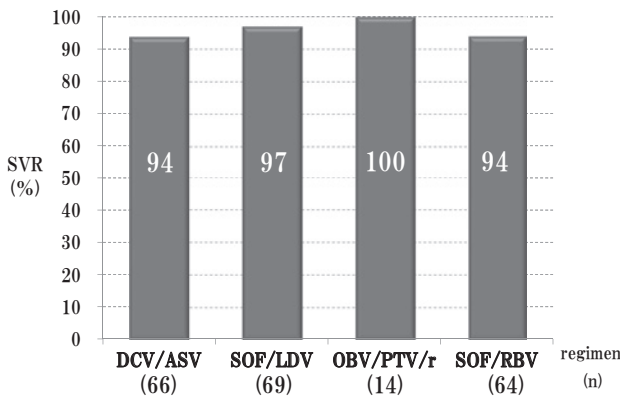


図1 IFN free 治療の抗ウイルス効果

表3 Non-SVR 症例の特徴

症例	年齢 (才)	性別	治療歴	背景肝	肝癌既往	遺伝子型	治療内容
1	73	女性	初回	肝硬変	無	1	DCV/ASV
2	78	女性	再治療	慢性肝炎	無	1	DCV/ASV
3	75	女性	初回	慢性肝炎	無	1	DCV/ASV
4	78	女性	初回	肝硬変	有	1	DCV/ASV
5	81	女性	初回	慢性肝炎	無	1	SOF/LDV
6	75	女性	初回	肝硬変	無	1	SOF/LDV
7	83	女性	再治療	肝硬変	有	2	SOF/RBV
8	79	女性	再治療	肝硬変	無	2	SOF/RBV
9	85	女性	初回	肝硬変	有	2	SOF/RBV
10	66	女性	再治療	肝硬変	無	2	SOF/RBV

今回の検討では、IFN free 導入患者の高齢化が顕著であった。特に女性では70~75歳群で最多となっている (図2)。PEG/RBV 併用療法では高齢女性のSVRが低いことが知られており、治療待機していた例も多かったものと推測される。治療効果については何れの選択肢においても95%前後のSVRが得られており、十分満足できる結果であった。DCV/ASV療法も耐性変異を有する症例は原則導入しておらず、治験データと比べて良好であった。

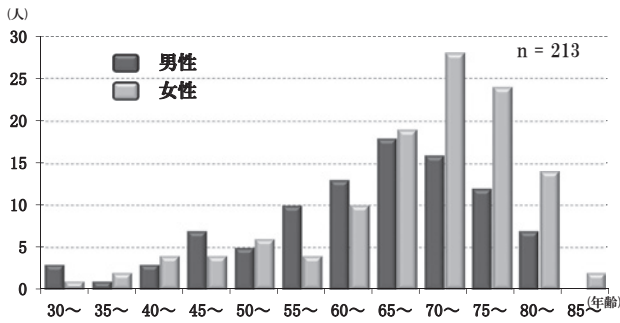


図2 IFN free 導入患者の性別年齢階層

Non-SVR 症例の特徴は、高齢、女性、線維化進展例が多かった。他施設からも同様の報告が散見され、耐性変異の存在や IL28 遺伝子多型などの影響を指摘する報告もあるが、Non-SVR 症例数自体が少なく一定の見解には至っていないのが現状である。

透析患者の HCV 感染率は 3.9~7.9% 前後と高率である⁶⁾が、RBV が禁忌のため、長く IFN 単独療法が基本であった。DCV/ASV 療法は、いずれも肝代謝が主であるため透析患者にも使用可能である⁷⁾。当院でも 5 例に導入したが、全く問題なく治療遂行可能で全例 SVR が達成された。ただし、DCV/ASV 療法は Serotype 1 のみ適応であるため、Serotype 2 の透析 C 型肝炎患者に対しては今後の新規薬剤が期待されることである。

有害事象については、いずれの治療法も安全に施行可能であった。DCV/ASV 療法については、肝機能障害の出現が懸念されており²⁾、当院での検討でも 18% で ALT の上昇が確認されたが、ALT 300IU/l 以上となった中止例を除き、ウルソデオキシコール酸や Asunaprevir の減量などで対応可能であった。1 例は血圧の上昇により精神的に不安定になり中止、他 3 例で高熱出現のため入院を要したが、保存的に改善した。SOF/LDV 療法で懸念された心疾患関連有害事象⁸⁾は経験されず、OBV/PTV/r で懸念された浮腫関連有害事象⁹⁾は 1 例で末梢性浮腫出現例を経験したが、利尿剤投与など保存的に改善した。SOF/RBV 療法では貧血が懸念されたが、平均で最大 1.4g/dl の血色素の減少に留まっており、プロテアーゼ阻害薬/PEG/RBV 3 剤併用療法よりは軽微で、貧血による中止例は経験されなかった。80 歳以上が全体の 11% 占めていたにも関わらず、中止例が非常に少ないことから IFN-free 治療は安全性の高い治療であるといえるだろう。

今回の検討で、C 型肝炎に対する IFN-free 治療の効果の高さ、安全性が再確認された。治療対象がかなり広がったのは実感できることであるが、非代償期肝硬

変例、Serotype 2 透析例、肝癌併発例、DAA 失敗例に対する再治療など、依然検討を要する課題も多い。また対象が元々肝癌超危険群を多く含む集団であり、SVR が達成された後も肝癌スクリーニングは十分なされるべきである。更なる問題として、高率に SVR が得られる治療法があるにも関わらず、未受診者が多いという現状があり、これまで以上の啓発活動が必要と考えられる。

ま と め

当院における C 型肝炎患者に対する IFN-free 療法の治療成績について検討した。実臨床においても安全性の高い非常に良好な抗ウイルス効果が確認された。

文 献

- 1) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2012 ; 19 : e134-e42.
- 2) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*, 2014 ; 59 : 2083-91.
- 3) Fridell RA, Qiu D, Wang C, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010 ; 54 : 3641-50.
- 4) McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 580-93.
- 5) Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2014 ; 370 : 1889-98.
- 6) Garcia-Valdecasas J, Bernal C, Garcia F, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1994 ; 5 : 186-92.
- 7) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*, 2016.
- 8) ハーボニー配合錠 インタビューフォーム
- 9) アッヴィ合同会社. ヴィキラックス配合錠 添付文書. 2015.