

**厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書**

HIV感染C型慢性肝炎に対するTelaprevir/Peg-IFN- 2b/Ribavirin併用療法を行った3例

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 地域医療連携推進部長

研究要旨 HIVと重複感染しているGenotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎3例に対し、Telaprevir(以下TVR)/Peg-IFN- 2b(以下PEG)/Ribavirin(以下RBV)併用療法を行った。3例は全員抗レトロウイルス療法を受けていたが、特に大きな合併症はなく、12週間のTVR/PEG/RBV 3剤併用ののち、12週間のPEG/RBV 2剤併用を完遂できた。治療効果は3例ともウイルス学的著効を得た。TVR併用療法はHIV感染症例に対しても有効な治療法であった。

研究協力者

大阪医療センター消化器内科 医長 石田 永
大阪医療センター消化器内科 医員 外山 隆

A．背景と目的

抗レトロウイルス療法（anti-retroviral therapy、以下ART）の進歩により、HIV感染者における生命予後は著しく改善した。HIV感染者の死亡原因は依然AIDSが第1位であるが、第2位に肝疾患関連死が占め、その病勢コントロールが重要視されている。特にC型肝炎の治療は重要である。一方、C型肝炎の治療も難治例に対しプロテアーゼ阻害剤が使用できるようになり、今後様々なdirect antiviral agent(以下DAA)が登場すると思われる。今回、第1世代のプロテアーゼ阻害剤であるTVRとPEG/RBVの3剤併用療法を3例のHIV感染者に行ったので、その成績を報告する。

B．症例と臨床経過

感染経路はMSMもしくはdrug abuseであった。

[症例] 男性、IL-28BのSNP(rs8099917)はTTのmajor homozygous、HCV genotypeは1a型であった。前治療PEG/RBV 2剤併用療法時のHCV-RNA(log IU/mL)の推移は治療前 7.2 4週目 5.6 8週目 4.8 12週目 4.2と、低下幅は12週で - 3.0 log IU/mLにとどまり、Partial responderであった。24週目HCV-RNAは3.0 log IU/mLで無効と反映し、治療を終了した。2剤併用時のARTメニューはNevirapine 400mg + Truvada[®](Tenofovir/Emtricitabine) 1錠/日であった。TVR併用療法を前提にARTメニューを、Darunavir Ethanolate 800mg + Ritonavir 100mg + Truvada[®](Tenofovir/Emtricitabine) 1錠/日に変更した。TVR 3剤併用療法開始時40歳代、エコーガイド肝生検で新犬山分類A0F1であった。3剤治療開始4週目にHCV-RNAは陰性化、6週目に一度陽性となるが、その後は陰性を持続でき、最終的にウイルス学的著効(SVR24)を得た。TVRによる腎機能障害で開始3日目に2,250mg/日から1,500mg/日にTVRは減量した。

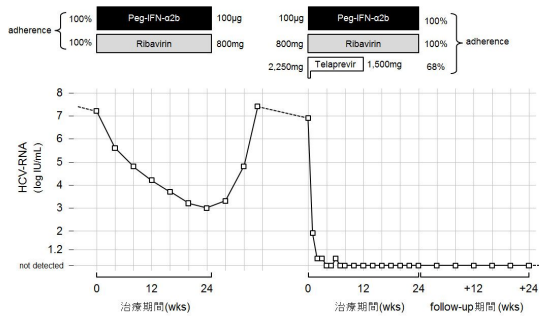


図1．症例 の臨床経過

[症例] 男性、IL-28BのSNP(rs8099917) はTTのmajor homozygous、HCV genotype は1b型であった。ARTはRaltegravir + Epzicom[®] (Lamivudine/Abacavir) で変更はなかった。PEG/RBV 2剤併用では adherenceを維持できず、Null responseであった。しかしTVR併用療法(開始時年齢は40歳代)ではTVRが減量することなく12週間完遂でき、PEGのadherenceも85%、RBVは100%であった。その結果、3週目にはHCV-RNAの陰性化を得、最終的にウイルス学的著効(SVR24)となった。副作用は特に認めなかった。

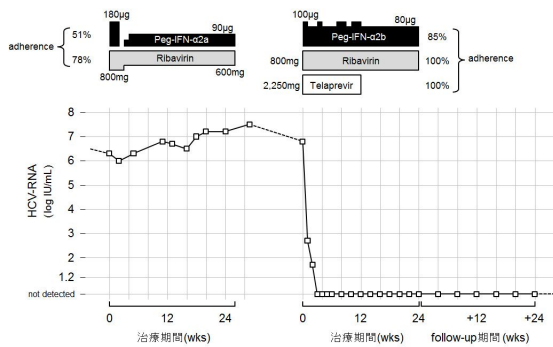


図2．症例 の臨床経過

[症例] 40歳代の男性、IL-28BのSNP(rs8099917) はTTのmajor homozygous、HCV genotypeは1b型であった。IFNの前治療歴はない。ARTメニューはAtazanavir 400mg + Epzicom[®] (Lamivudine/Abacavir) 1錠/日を継続した。TVR治療開始1週目で

腎機能障害を認め、TVRを2,250mg/日から1,500mg/日に減量したが、3週目にHCV-RNAは陰性化した。その後も陰性化を維持でき、現在SVR12を得て外来フォロー中である。

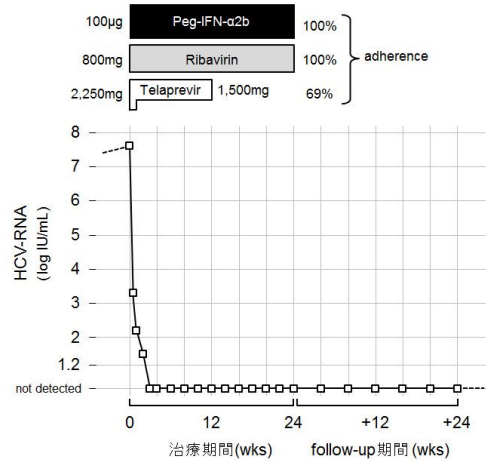


図3．症例 の臨床経過

C．考察

当科では20名以上のHIV非感染C型慢性肝炎に対しTVR併用療法を行ったが、それらと比較してもHIV感染者で副作用、薬剤 adherenceに大差を認めなかった。HIV感染例の平均年齢が40歳代と、HIV非感染例の平均年齢(60歳代)に比し20歳若年であることが、治療遂行を容易にしたものと考えられる。HIV感染者の例数が少ないので、今後多数例で調べていく必要がある。ただ、DAAの進化は著しく、今後TVRを使用する機会はないものと考えられる。しかし次世代のプロテアーゼ阻害剤SimeprevirはTVRに比し副作用が低減されており、有力な治療選択肢と考えられた。

D．結論

HIV感染C型慢性肝炎3例に対しTVR/PEG/RBV併用療法を行い、良好な結果を得た。今後、プロテアーゼ阻害剤を含む抗ウイルス治療が期待できる。

E . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):89-97.
- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Post-treatment Levels of α -Fetoprotein Predict Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Interferon Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 in press.
- 3) Ishida H, Sakane S, Toyama T, Fukutomi K, Kimura K, Sugimoto A, Hibino K, Tamura T, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Yamada T, Nakazuru S, Mita E. Administration of low-dose epoetin-alpha facilitates adherence to ribavirin in triple therapy with pegylated interferon-alpha-2b and telaprevir. *Hepatol Res*. 2013 in press.
- 4) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y,

Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. *J Gastroenterol*. 2013 in press.

5) Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T. Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol*. 2013 May;48(5):660-70.

6) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol*. 2013 Apr;48(4):535-43.

2 . 学会発表

- 1) Sakane S, Ishida H, Fukutomi K, Kimura K, Sugimoto A, Hibino K, Tamura T, Iwasaki T, Iwasaki R, Hasegawa H, Sakakibara Y, Yamada T, Yamato M, Nakazuru S, Toyama T, Ito T, Mita E. Mechanism of renal dysfunction in the early phase of telaprevir-based triple therapy. 2013 Annual Meeting of the American Association for the Study of

Liver Diseases. Washington, D.C., Nov.
2013

2) 三田英治、長岡進矢、石田 永．ラミブジン・アデホビル併用療法反応不良例に対するテノホビルへの切替効果 .第17回日本肝臓学会大会パネルディスカッション2 B型肝炎治療の最前線．2013年9月、東京

3) 外山 隆、石田 永、三田英治．HIV感染症患者におけるB型急性肝炎の臨床像．第40回日本肝臓学会西部会ワークショップ4 急性B型肝炎．2013年12月、岐阜

F．知的財産権の出願・登録状況

なし。