

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当院におけるC型慢性肝炎に対するPeg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤療法
（3剤併用療法）の治療効果に関する検討

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対する3剤併用療法が行われ、高いSVRが期待されている。今回3剤併用療法の治療効果について検討した。I型C型慢性肝炎に対して当院で3剤併用療法を導入した38例を対象とし、ウイルス陰性化率と各種マーカーの変動を検討した。Teraprevir（TVR）治療の対象は男性：女性 = 12：7、初回治療：再治療 = 4：15、投与期間24週：48週投与 = 16：3であった。HCV-RNAは治療4W後には2例を除き陰性化、6W後には中止例を除いた全例が陰性化した。IL28BがHEの再治療例の2例が12WまでにVBTとなった。治療終了16W後に再燃した1例があり、最終的にはSVR24はITT解析で74%、PP解析で81%だった。前治療再燃例におけるTVR治療のSVRに寄与する因子は、男性、EVR例（ $p < 0.01$ ）であった。血清Cr値は治療中に0.07～1.08 mg/dl上昇し（ $p < 0.001$ ）、前値より0.5 mg/dl以上上昇した5例でTVRを減量した。治療後FENa（ $n=12$ ）は0.31～1.37（中央値0.72）と腎前性腎不全の関与が示唆された。また尿中NAG（ $n=12$ ）は0.8～14（中央値4.0 U/L）でうち6例は4.2 U/L以上に上昇し、尿細管障害の関与が示唆された。一方、Simeprevir（SMV）治療の対象は男性：女性 = 7：12、初回治療：再治療 = 7：12、投与期間24週：48週投与 = 13：6であった。24週投与9例のうちSVRは4例（44.4%）であった。non-SVR 5例のうち2例は中止例だった。24W完遂後に再燃した3例は治療終了後8W以内に再燃した。当院におけるTVR治療の効果は、既存の報告と同等であった。

研究協力者

清島 淳	金沢医療センター	消化器科
大和 雅敏	金沢医療センター	消化器科
宮澤正樹	金沢医療センター	消化器科
梶 喜一郎	金沢医療センター	消化器科
小村 卓也	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科
鶴浦 雅志	金沢医療センター	消化器科

A . 研究目的

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤療法（3剤併用療法）が行われ、高いSVRが期待されている。今回3剤併用療法の治療効果について検討した。

B . 研究方法

I型C型慢性肝炎に対して当院で3剤併用療法を導入した38例（TVR 19例、SMV 19例）を対象とし、ウイルス陰性化率と各種マーカーの変動を検討した。またTVR例では、腎機能に関する副作用についても検討した。

C . 研究結果

TVR治療の対象は男性：女性 = 12：7例、年齢の中央値は57歳、初回治療：再治療 = 4：15例（再治療15例すべてが前治療再燃例）、投与期間24週：48週投与 = 16：3例、TVR開始量は17例が2250 mg、2例が1500 mgであ

った。IL28BはMA：HE=12：7例。Core70変異は野生型：変異型=6：12例であった。HCV-RNAは治療4W後には2例を除き陰性化、6W後には中止例を除いた全例が陰性化した。IL28BがHEの再治療例の2例が12WまでにVBTとなった。治療終了16W後に再燃した1例があり、最終的にはSVR24はITT解析で14/19例（74%）、PP解析で13/16例（81%）だった。初回治療4例の治療成績は中止の1例を除き3例がSVRだった。前治療再燃例におけるTVR治療のSVRに寄与する因子は、男性（ $p=0.01$ ）EVR例（ $p<0.01$ ）であり、IL28B SNPs変異は $p=0.08$ 、治療開始時の年齢やウイルス量はSVRに関連しなかった（図1, 2）。血清Cr値は治療中に0.07～1.08 mg/dl上昇し（ $p<0.001$ ）前値より0.5 mg/dl以上上昇した5例でTVRを減量した。治療後FENa（ $n=12$ ）は0.31～1.37（中央値0.72）と腎前性腎不全の関与が示唆された。また尿中NAG（ $n=12$ ）は0.8～14（中央値4.0 U/L）でうち6例は4.2 U/L以上に上昇し、尿細管障害の関与が示唆された。一方、SMV治療の対象は男性：女性=7：12例、年齢の中央値は67歳、初回治療：再治療=7：12例、投与期間24週：48週投与=13：6例であった。IL28BはMA：HE=8：11例。Core70変異は野生型：変異型=7：11例であった。治療効果が判明している24週投与9例のうちSVRは4例（44.4%）であった。non-SVR 5例のうち2例は中止例だった。24W完遂後に再燃した3例は治療終了後8W以内に再燃した。

図1. TVR治療のSVRに寄与する因子（前治療再燃例）

因子	SVR ($n=11$, 73.3%)	Non-SVR ($n=4$)	P値
年齢(中央値)	59(43-66)	55.5(44-69)	0.86
性別(男/女)	9:2	0:4	0.01
体重kg(中央値)	65.5(45-85.6)	63.3(44-69)	0.55
線維化(F1-2/3-4)	9:1	2:2	0.18
IL28B SNPs(MA/HE)	9:2	1:3	0.08
AA-70 W/M	3:7	1:3	0.69
ISDR W/M	9:2	2:2	0.27

図2. TVR治療のSVRに寄与する因子（前治療再燃例）

因子	SVR ($n=11$, 73.3%)	Non-SVR ($n=4$)	P値
HCV-RNA(中央値)	6.0(1.7-6.9)	6.2(4.7-6.3)	0.89
WBC(中央値)	4600(2600-5900)	4900(3700-9300)	0.51
Hb(中央値)	14.3(12.4-16.5)	13.6(11.9-15)	0.20
Plts(中央値)	16.3(11.4-25.6)	16.9(14.7-26)	0.60
ALT(中央値)	31(19-74)	32(23-49)	0.80
rGTP(中央値)	36(18-74)	35(24-43)	0.95
AFP(中央値)	3(2-13)	4(3-8)	0.60
RVR/non RVR	10:1	3:1	0.48
EVR/non EVR	11:0	1:3	<0.01

D. 考察

プロテアーゼ阻害剤の登場により1型高ウイルス量のC型慢性肝炎の治療成績は、従来のPeg-IFN+RBV治療がSVR約50%であったのに対して約80%と飛躍的に向上した。しかしTVR治療は、皮膚症状・貧血・腎障害・高尿酸血漿などの副作用が出現し、認容性が低い治療法であった。SMVは管状骨格をもつ第2世代のプロテアーゼ阻害剤であり、副作用が軽減され、認容性も高い治療法でIFN治療を含む治療の中では第一選択となっている。今回当院でPeg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤療法（3剤併用療法）が行われた38例（TVR 19例、SMV 19例）を対象とし、ウイルス陰性化率と各種マーカーの変動を検討した。TVR 19例のHCV-RNAは治療4W後には2例を除き陰性化、6W後には中止例を除いた全例が陰性化し、早期ウイルス効果は良好であった。SVR24はITT解析で74%、PP解析で81%と既存の報告と同等であった。TVR初回治療4例のうち3例（75%）でSVRが得られ、自殺企図にて中止した1例がnon-SVRであった。前治療再燃例におけるTVR治療のSVRに寄与する因子は、男性（ $p=0.01$ ）EVR例（ $p<0.01$ ）であり、IL28B SNPs変異は $p=0.08$ 、治療開始時の年齢やウイルス量はSVRに関連しなかった。既存の報告では性別はSVRに関連しないといわれているが、当院ではnon-SVR 4例すべてが女性であったため有意差がでたと思われる。腎機

能に関する副作用では、治療早期の血清Cr値の有意な ($p < 0.001$) 上昇が認められた。前値より0.5 mg/dl以上上昇した5例でTVRを減量したが継続治療可能であった。治療後のFENaは0.31 ~ 1.37 (中央値0.72) と低値であり腎前性腎不全の関与が、また尿中NAGは0.8 ~ 14 (中央値4.0 U/L) でうち6例が4.2 U/L以上に上昇し尿細管障害の関与が示唆された。これらについても既存の報告と同様であった。

SMV治療の年齢の中央値は67歳でTVR治療に比して10歳高齢であった。TVR治療より認容性が高いため治療開始年齢が上がったと思われる。治療効果が判明している24週投与9例のうちSVRは4例(44.4%)であった。non-SVR 5例のうち2例は中止例だった。24W完遂後に再燃した3例は治療終了後8W以内に再燃した。治療終了後早期の再燃は、IL28BがHE症例や前治療無効例に多いといわれている学会報告もあり、今後の症例集積が期待される。

E . 結論

当院におけるTVR治療の効果は、既存の報告と同等であった。SMV治療例の検討は少数例であり、今後症例をさらに集積し、48週投与例も含めて検討したいと考えている。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし。

2 . 学会発表

- 1) 太田 肇, 大和雅敏, 羽柴智美, 梶喜一郎, 林 智之, 矢野正明, 丸川洋平, 笠島里美, 川島篤弘 . PBC-AIH overlap症候群の臨床病理学的特徴 -IgGおよびIgM免疫染色を用いての検討- . JDDW2014、神戸、2014.10
- 2) 大和雅敏, 太田 肇, 羽柴 智美, 梶喜一郎, 林 智之, 矢野 正明, 丸川 洋平 . イン

テカビル長期投与中のB型慢性肝疾患患者におけるHBs抗原低値症例の検討 . JDDW2014、神戸、2014.10.

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。