

Liver Study Group. Predictive value of the IFNL4 polymorphism on outcome of telaprevir, peginterferon, and ribavirin therapy for older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2013

- 3) Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K. Telaprevir is effective given every 12 hours at 750 mg with peginterferon-alfa-2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. Antivir Ther. 2013
2. 学会発表
 - 1) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 17 回 JDDW、東京、2013
 - 2) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 49 回 肝臓学会、東京、2013
 - 3) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 99 回 消化器病学会、鹿児島、2013
 - 4) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 100 回消化器病学会、東京、2014

(※発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(※予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

実態調査協力施設

大阪府済生会吹田病院
武蔵野赤十字病院消化器科
山梨大学医学部肝疾患センター
東京大学医学部附属病院感染症内科
信州大学医学部附属病院 消化器内科
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
北海道厚生連札幌厚生病院
国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター
藤田保健衛生大学肝胆膵内科
山形大学医学部内科学第二 (消化器内科学)
大分大学医学部総合内科学第一
国立病院機構 九州医療センター消化器内科
広島大学病院消化器・代謝内科

解析協力施設

中央大学理工学部人間総合理工科生物統計学教室

表1

SVR 24に寄与する背景因子

変数(カテゴリ)	SVR あり (n=464)	SVR なし (n=137)	単変量 p value
性別(男性/女性)	274/ 190	55/ 82	<0.001#
年齢(歳)*	60(52-64)	62(56-68)	<0.001**
体重(kg)*	61.1(53.2-70.9)	58.5(52.1-65.6)	0.063**
WBC(/ μ l)*	4600(3800-5500)	4400(3800-5220)	0.421**
Hb(g/dL)*	14.0(13.0-15.0)	13.8(12.6-14.7)	0.012**
PLT(/ μ l)*	15.9(13.0-20.0)	12.7(10.0-17.5)	<0.001**
AST (IU/l)*	41(29-62)	47(34-73)	0.020**
Cr (mg/dl)*	0.70(0.6-1.0)	0.70(0.52-1.0)	0.133**
AFP(ng/ml)*	5.0(3.0-8.0)	8.5(5.0-19)	<0.001**
HCV量(Log/ml)*	7(6-7)	7(6-7)	0.615**
前治療効果(なし/TR/BT/PR/NR)	195/173/20/13/23	39/29/10/16/29	<0.001#
IL28B (TT / TG, GG)	379/ 79	60/ 73	<0.001#
ITPA (CC/CA,AA)	101/ 298	27/ 89	0.808#
Core70 (野生型 / 変異型)	297/ 122	75/ 51	0.041#

*中央値(IQR)

Mann-Whitney's U test**
 χ square test#

図1

Telaprevir/PegIFN/RBV併用療法治療後の発癌率

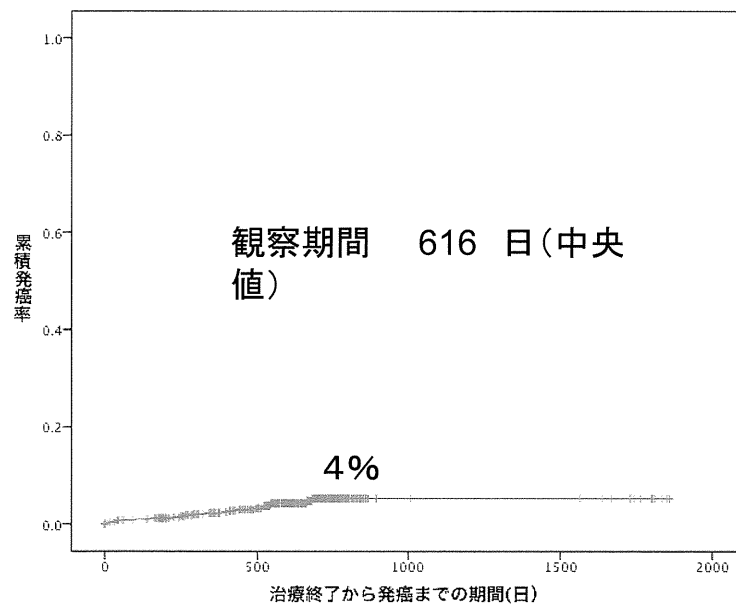


図2 Telaprevir/PegIFN/RBV併用療法治療後のHCVcore70aa別発癌率

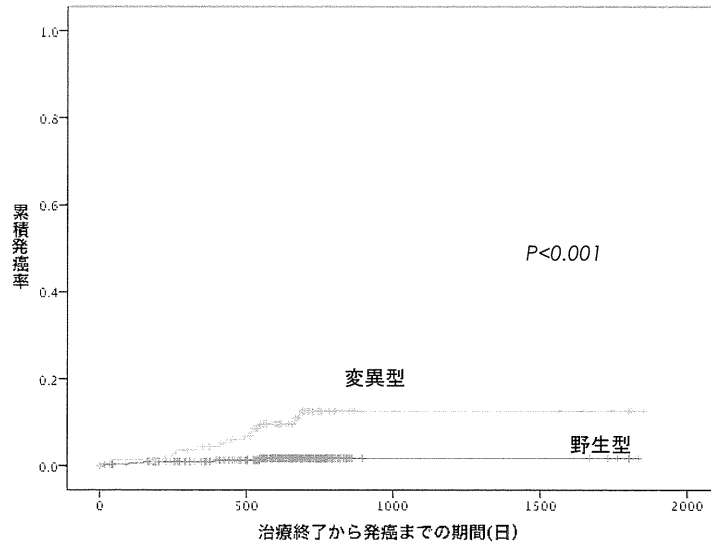
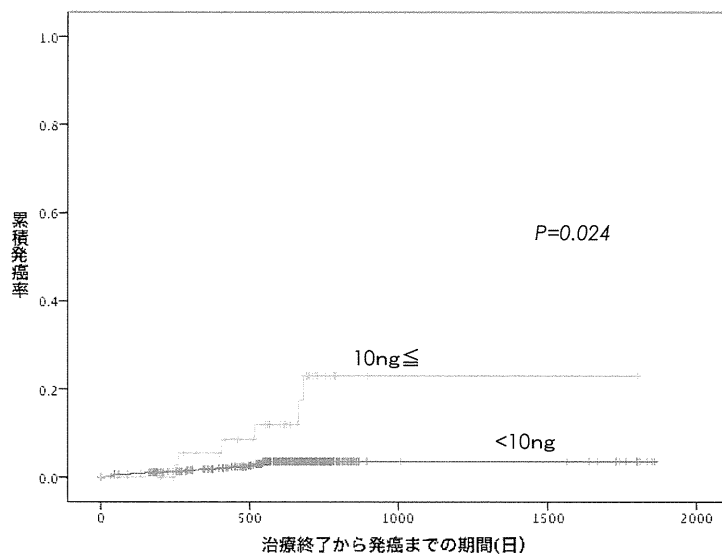


図3 Telaprevir/PegIFN/RBV併用療法治療後の治療後AFP別発癌率



厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C 型慢性肝炎における DAA 耐性変異と Simeprevir 併用療法の治療効果

研究分担者 黒崎雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科部長

研究要旨：直接作用型抗ウイルス薬（DAA）未治療例における薬剤耐性変異の頻度を PCR-Direct sequencing 法により検討し、Simeprevir 併用療法を施行した症例における治療前の薬剤耐性変異の存在と治療効果との関連を検討した。DAA 未治療例における遺伝子変異頻度は、NS3 の Q80L が 16%、Q80K が 2%、Q80R が 1%であった。2.4%が D168E 変異を有した。NS5A では、L31 変異が 3%、Y93 変異が 22%であった。Simeprevir 併用療法施行例のうち、Q80L が 14%、Y93H が 26%存在した。Q80L の 85%が SVR、Y93H の 86%が SVR となり、同変異がない症例と同様の有効性であった。第二世代プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を有する D168 変異の頻度は低く、また高頻度に検出される Q80L は治療効果に影響を与えないため、同変異を Simeprevir 併用療法前に測定する意義は少ない。第二世代プロテアーゼ阻害剤である Simeprevir とペグインターフェロン・リバビリン併用療法においては、NS5A 阻害剤に対する耐性変異である Y93H が存在しても治療の有効性は良好であり、同変異がある症例において治療選択肢となる。

A. 研究目的

直接作用型抗ウイルス薬（DAA）未治療例における薬剤耐性変異の頻度を検討する。さらに、Simeprevir 併用療法を施行した症例における治療前の薬剤耐性変異の存在と治療効果との関連を検討し、薬剤耐性が存在した場合の治療選択肢を検討する

B. 研究方法

DAA 未治療例の血清から RNA を抽出し、PCR-Direct sequencing 法により、NS3、NS5A の遺伝子変異を検出した。

（倫理面への配慮）

本研究の目的・方法、個人情報保護等について十分な説明を行い、同意を得たうえで遂行した。を本研究については、当院の臨床研究委員会により倫理的妥当性を検討し、承認を得ている。

C. 研究結果

DAA 未治療例における遺伝子変異頻度は、NS3 の Q80 変異は 19%、そのうち Q80L が 16%、Q80K が 2%、Q80R が 1%であった。D168 変異は 3%で、そのうち 2.4%が D168E で、その他は D168V、D168A であった。NS5A では、L31 変異が 3%、Y93 変異が 22%であった。

Simeprevir 併用療法を行った 128 例のうち、Q80L が 14%、Y93H が 26%存在した。Q80L の症例のうち 85%が SVR となり、同変異がない症例と

同様の有効性であった。Y93H の症例のうち 86%が SVR となり、同変異がない症例と同様の有効性であった。

D. 考察

DAA 治療歴のない症例でも、薬剤耐性変異が高頻度に存在した。第二世代プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を有する D168 変異は 3%であるが、NS5A 阻害剤に対する耐性変異は 20%以上であった。

第二世代プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を有する D168 変異の頻度は低く、また高頻度に検出される Q80L は治療効果に影響を与えないため、同変異を治療前に測定する意義は少ないと考えられた。

第二世代プロテアーゼ阻害剤である Simeprevir とペグインターフェロン・リバビリン併用療法においては、NS5A 阻害剤に対する耐性変異である Y93H が存在しても治療の有効性は良好であり、同変異がある症例において治療選択肢となることが確認された。

E. 結論

DAA 治療歴のない症例でも、薬剤耐性変異が高頻度に存在するが、Simeprevir 併用療法においては、治療前に薬剤耐性変異を測定する意義は少ない。一方、NS5A 阻害剤に対する耐性変異である Y93H が存在した場合には、同変異に対しても有効である Simeprevir とペグインターフェロン・リバビリン併用療法が治療選択肢とな

る。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Itakura J, **Kurosaki M**, Takada H, Nakakuki N, Matsuda S, Gondou K, Asano Y, Hattori N, Itakura Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Maekawa S, Enomoto N & Izumi N. Naturally occurring, resistance-associated hepatitis C virus NS5A variants are linked to IL28B genotype and are sensitive to interferon-based therapy. *Hepatol Res in press*.

2) Tanaka T, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, **Kurosaki M**, Izumi N, Kokudo N Use of simeprevir following pre-emptive pegylated interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in living donor liver transplant recipients: a 12-week pilot study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22:144-150.

1. 学会発表

- 1) 日本肝臓学会総会シンポジウム 1 シンポジウム 1 「C 型肝炎に対する DAA を用いた治療戦略」インターフェロン反応性と耐性変異に基づく DAA 治療戦略 **黒崎雅之**、泉並木
- 2) 日本消化器病総会シンポジウム 6 「難治性 C 型肝炎治療の展望」DAA 耐性変異と IFN 反応性に基づく難治性 C 型肝炎の治療戦略 **黒崎雅之**、鈴木祥子、泉並木
- 3) JDDW2014 パネルディスカッション 1 「C 型肝炎治療の新展開と到達点」シ

メプレビル併用療法における治療早期成績の検討 **黒崎雅之**、鈴木祥子、泉並木

4) APASL2014 Itakura J, **Kurosaki M**, Izumi N et al. Naturally occurring hepatitis C virus variants that are resistant to direct acting antivirals: their prevalence and response to interferon based therapy

H. 知的財産権の出願・登録状況
(※予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果と副反応について

研究分担者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨：大阪大学および関連施設において、シメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法 (SMV/Peg-IFN/RBV12 週+Peg-IFN/RBV12 週：計 24 週) が施行された HCV1 型 C 型慢性肝炎 201 症例を対象とし、抗ウイルス効果と副反応について検討を行った。治療開始 12 週までの治療中止率は 1.5%、治療開始 24 週までの治療中止率は 7.6% で、年齢による差を認めなかった。治療開始後 ALT100 以上への上昇例が 13 例 (6.5%) に認められた。ITPA 遺伝子多型 CC 群において総ビリルビンの上昇が認められた。腎機能障害は認めなかった。治療終了後 4 週時の HCV-RNA 陰性化で判定した sustained virologic response 4 (SVR4) は、初回投与例で 85% (53/62)、Peg-IFN/RBV 再燃例で 94% (29/31)、無効例で 39% (10/26) であった。TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例 8 例において、治療前に TVR と SMV の交叉耐性は認めず、SVR4 4 例、再燃 2 例、Breakthrough 2 例であった。Peg-IFN/RBV 再燃例では 4 例全例に SVR4 が得られたが、無効例では 4 例中 1 例も SVR4 が得られなかった。

共同研究者
小瀬 嗣子
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 助教

平松 直樹
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 講師

A. 研究目的

原発性肝癌は、約 70% が C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染を基盤とした肝疾患に発症することから、C 型慢性肝疾患患者は肝癌の高危険群である。抗ウイルス療法による HCV 排除によって、これらの患者群の発癌率を低下させることが生命予後の改善に繋がる。C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン (IFN) 併用療法では、シメプレビル (SMV) とペグインターフェロン・リバビリン (Peg-IFN/RBV) 3 剤併用療法が第一選択である。しかしながら、現時点では同併用療法の著効例および非著効例の臨床的特徴やウイルス学的特徴について詳細な検討がなされていない。よって、多数例での検討により宿主因子、ウイルス因子、薬剤因子の観点からそれらを明らかにする必要がある。

B. 研究方法

大阪大学および関連施設において、“C 型慢性肝疾患に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討” 研究に参加同意が得られた HCV1 型の C 型慢性肝炎の 568 例 (9 月末現在) のうち、2014 年 2 月末日までに同 3 剤併用療法 (SMV/Peg-IFN/RBV12 週+Peg-IFN/RBV12 週：計 24

週) が開始された症例を対象とし、抗ウイルス効果と副反応について検討を行った。

(倫理面への配慮) “C 型慢性肝疾患に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討” は大阪大学医学部附属病院および各関連施設の臨床研究倫理審査委員会より審査・承認を受けている。個人情報については、連結可能匿名化を行い保護している。研究への参加は任意であり、また何時でも同意撤回が可能であること、不同意、同意撤回でも不利益を受けないことを説明し、文書による研究への参加同意書を取得している。

C. 研究結果

対象は 201 例 (男性 99 例、女性 102 例) で、年齢中央値は 64 歳であり、65 歳以上の高齢者が 45% を占めた。前治療歴・効果別に、初回投与例が 77 例、Peg-IFN/RBV 再燃例が 41 例、無効例が 41 例、副作用中止例が 3 例、テラプレビル (TVR) と Peg-IFN/RBV3 剤併用療法非著効例が 8 例であった。

検討①副反応、治療中止率

臨床検査値の推移について、平均 ALT 値は治療開始後速やかに低下したが、治療開始後 ALT100 以上への上昇例が 13 例 (6.5%) に認められた。うち 12 例は治療開始後 7、8、12 週で ALT 上昇を認めた。ALT 値が 663 まで上昇した 1 例が治療を中止したが、他の 12 例は一過性の ALT 上昇であり、治療を継続、完遂した。平均総ビリルビン値は治療開始後 2 週をピークとして上昇し、治療開始後 12 週まで遷延したが、16 週以降は治療開始前値に復

した。治療中の総ビリルビン最大値は 2.0mg/dl 未満が 76%、2.0-2.5mg/dl が 15%、2.5-3.0mg/dl が 6%、3mg/dl 以上が 3%であった。治療中のヘモグロビン値の最小値は、12g/dl 以上が 14%、10-12g/dl が 37%、8.5-10g/dl が 42%、8.5g/dl 未満が 7%であった。ヘモグロビンの低下および総ビリルビンの上昇について、ITPA 遺伝子多型別に、CC 群が non-CC 群に比し、有意にヘモグロビンが減少し、総ビリルビンが増加した。また、総ビリルビン上昇が 1.0mg/dl 以上であることに関与する因子について、単変量解析で有意であった因子(性別、赤血球数、ヘモグロビン値、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、ALT 値、クレアチニン値、ITPA 遺伝子多型)で多変量解析を行うと、ITPA 遺伝子多型が唯一有意な因子であった。腎機能について、クレアチニン値、eGFR 値は治療による変動を認めなかった。

治療開始 12 週までの治療中止率は 1.5%で、65 歳未満 1.8%、65 歳以上 1.1%、治療開始 24 週までの治療中止率は 7.6%で、65 歳未満 7.4%、65 歳以上 7.9%と年齢による差を認めなかった。

検討②治療効果および治療効果に関連する因子
治療終了後 4 週時の HCV-RNA 陰性化で判定した sustained virologic response 4 (SVR4)は、初回投与例で 85%(53/62)、Peg-IFN/RBV 再燃例で 94%(29/31)、無効例で 39%(10/26)であった。SVR4 に寄与する治療前因子について、単変量解析で有意であった因子(前治療歴・効果、肝線維化進展、血小板数、 γ GTP 値、IL28B 遺伝子多型、HCV コア領域 70 番アミノ酸変異)で多変量解析を行うと、前治療歴・効果および IL28B 遺伝子多型が有意な因子であり、前治療無効および IL28B 遺伝子多型 non-TT において SVR4 が得られにくかった。

治療後因子として、治療反応性と SVR4 の関係について検討した。治療開始 4 週時の HCV-RNA 量別の SVR4 は、検出せずで 84%(76/91)、1.2log IU/ml 未満陽性で 68%(13/19)、1.2log IU/ml 以上では 0%(0/5)であった。HCV-RNA 陰性化時期別の SVR4 は、2 週で 93%(26/28)、4 週で 78%(52/67)、8 週で 79%(11/14)、12 週で 33%(1/3)であった。さらに、前治療歴別の検討でも同様の傾向が見られた。薬剤因子として、各薬剤投与量と SVR4 の関係について検討した。SMV、Peg-IFN では薬剤投与量の用量と SVR4 に明らかな関係を認めなかったが、RBV は体重あたりの RBV 投与量の用量依存的に SVR4 が有意に上昇した(RBV : 10mg/kg/day 未満 : 67%、10-12mg/kg/day : 77%、12mg/kg/day 以上 : 96%、 $p=0.032$)。

検討③TVR/Peg-IFN/RBV 既治療例に対する治療効果

TVR/Peg-IFN/RBV 既治療例は 8 例で、Peg-IFN/RBV 再燃例が 3 例、無効例が 4 例、TVR/Peg-IFN/RBV 再燃例が 4 例、Breakthrough(BT)例が 2 例、副作用中止例が 2 例であった。

HCV-RNA は治療開始後速やかに低下したが、2

例で治療開始後 2 週に BT を認めた。他の 6 例は治療開始 8 週までに HCV-RNA が陰性化した。うち 2 例で治療終了後 4 週時に HCV-RNA が陽性化した。前治療効果と SVR4 の関係では、Peg-IFN/RBV 再燃例では 4 例全例に SVR4 が得られたが、無効例では 4 例中 1 例も SVR4 が得られなかった。

HCV NS3 領域の耐性ウイルスについて、deep sequence にて解析を行った。SMV3 剤治療開始前には、TVR と SMV の交叉耐性である 155、156 番の変異は 1 例も認めなかった。

D. 考察

SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の安全性

治療 8 週以降に ALT 上昇を伴う症例を認めた。ALT 上昇の頻度としては、国内第 3 相臨床試験と同等であるが、治療開始後 8~12 週にかけて ALT が上昇し、12 週以降改善することから、SMV の薬剤性肝障害の可能性が示唆される。

SMV の副作用として高ビリルビン血症が報告されているが、高ビリルビン血症を生じやすい患者の特徴として、ITPA 遺伝子多型が CC であることを初めて報告した。高ビリルビン血症の原因として SMV による肝細胞内でのトランスポーター異常が原因として挙げられているが、溶血性貧血による相加作用の可能性が示唆された。

治療中止率は 7.2%であり、年齢による差を認めなかった。高齢者においても SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法は非高齢者と同等の安全性を有するものと考えられた。

SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果

著効率 (SVR4) は、初回投与例で 85%、再燃例で 94%、無効 Partial response 例で 50%、Null response 例で 31%であり、SVR4 に寄与する因子の多変量解析からは、前治療無効および IL28B non-TT において SVR4 が得られにくいという結果が得られた。これらの症例に対しては、SMV/Peg-IFN/RBV 治療の限界と考えられ、IFN free の DAAs 併用療法の適応と考えられる。

TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例に対する治療効果

TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例 8 例において、治療前に TVR と SMV の交叉耐性は認めず、著効 4 例、再燃 2 例、Breakthrough 2 例であった。Peg-IFN/RBV 無効例では 4 例中 1 例も SVR4 が得られなかったことから、TVR/Peg-IFN/RBV 既治療例においても、Peg-IFN/RBV 治療の治療効果が SMV3 剤併用療法の治療効果に関連することが示唆された。

E. 結論

実臨床における SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の安全性と治療効果について報告した。SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法は高齢者においても安全に使用可能であり、初回投与例および前治療再燃例に良好な治療効果が得られることが明らかとなった。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Suzuki K, Inui Y, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. J Gastroenterol. 2014. In press.
- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. J Viral Hepat. 2015;22(3):254-62.
- 3) Hiramatsu N, Oze T, Takehara T. Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy. Hepatol Res. 2015;45(2):152-61.
- 4) Fukuda K, Imai Y, Hiramatsu N, Irishio K, Igura T, Sawai Y, Kogita S, Makino Y, Mizumoto R, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kajiwara N, Oze T, Kawata S, Hayashi N, Takehara T. Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2014;44(12):1165-71.
- 5) Takehara T. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(8):909-17.
- 6) 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. 2014;12(7):1186-95.

- 7) Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Harada N, Yamada R, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Takehara T. Liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse is useful in predicting the presence of esophageal varices or high-risk esophageal varices among patients with HCV-related cirrhosis. J Gastroenterol. 2014;49(7):1175-82.
- 8) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, 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. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. J Viral Hepat. 2014;21(5):357-65.
- 9) 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. 2014;49(4):737-47.

2. 学会発表

- 1) 森下直紀, 平松直樹, 原田直毅, 山田涼子, 名和誉敏, 疋田隼人, 小瀬嗣子, 薬師寺崇行, 宮城琢也, 吉田雄一, 巽智秀, 大川和良, 山田晃, 三田英治, 伊藤敏文, 稲田正巳, 今井康陽, 加藤道夫, 竹原徹郎. C型肝炎に対するテラプレビル3剤併用療法非著効例におけるシメプレビル3剤併用療法の有効性と耐性変異について. 第18回日本肝臓学会大会. 神戸. 2014年.
- 2) 原田直毅, 平松直樹, 小瀬嗣子, 森下直紀, 山田涼子, 薬師寺崇行, 佐治雪子, 土井喜宣, 山田幸則, 福井弘幸, 林英二郎, 加藤道夫, 疋田隼人, 宮城琢也, 吉田雄一, 巽智秀, 笠原彰紀, 林紀夫, 竹原徹郎. C型慢性肝疾患に対するSMV/Peg-IFN/RBV併用療法におけるビリルビン上昇とITPA遺伝子多型に

ついて. 第 18 回日本肝臓学会大会. 神戸. 2014 年.

- 3) 小瀬 嗣子, 平松 直樹, 薬師神 崇行, 森下 直紀, 原田 直毅, 山田 涼子, 萩原 秀紀, 三田 英治, 吉原 治正, 今井 康陽, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 竹原 徹郎. C 型慢性肝疾患に対する Simeprevir/Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績. 第 18 回日本肝臓学会大会. 神戸. 2014 年.
- 4) ト部 彩子, 今井 康晴, 澤井 良之, 福田 和人, 井倉 技, 小来田 幸世, 入潮 佳子, 小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. C 型慢性肝炎に対する Simeprevir/PEG-IFN/Ribavirin 併用療法の早期治療効果に関する検討. 第 18 回日本肝臓学会大会. 神戸. 2014 年.
- 5) 小瀬 嗣子, 平松 直樹, 竹原 徹郎. 高齢者 C 型肝炎に対するプロテアーゼ阻害剤併用療法の現況と有用性 多施設共同研究. 第 18 回日本肝臓学会大会. 神戸. 2014 年.
- 6) 森下 直紀, 名和 誉敏, 原田 直毅, 山田 涼子, 清水 聡, 疋田 隼人, 小瀬 嗣子, 薬師神 崇行, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 大川 和良, 平松 直樹, 竹原 徹郎. C 型肝炎に対するシメプレビル治療における次世代シークエンサーを用いた耐性変異の検討. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京. 2014 年.
- 7) 小瀬 嗣子, 平松 直樹, 薬師神 崇行, 山田 涼子, 原田 直毅, 森下 直紀, 宮城 琢也, 吉田 雄一, 巽 智秀, 大川 和良, 林 紀夫, 竹原 徹郎. Genotype1C 型慢性肝炎に対する Simeprevir/Peg-IFN/RBV 併用療法の有用性について. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京. 2014 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(※予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

耐性株を考慮した ASV+DCV 併用療法

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨：薬剤耐性株に関しては、NS5A 領域 Y93 が 21%、L31 が 3%、NS3 領域 D168 が 2%であり、既報のものとはほぼ同一であった。137 例の多施設共同研究では、平均年齢 68 才と高齢者に対しても導入されていた。ウイルス動態に関しては、IFN ベース治療に劣らないものであり、RVR1 は 83%であった。2 例にブレイクスルーが生じたが、いずれも SMV による前治療歴をもつものであった。薬剤耐性をもつ症例に導入されたのは、全体の 8%であり、薬剤耐性をもつ場合には次世代治療待機を選択される傾向があった。薬剤耐性のある症例で 4 例 TVR Lead-in 療法が施行されていたが、早期のウイルス陰性化が達成されていた。また、スタチン+EPA Add-on 療法を施行された症例もあり、それらの症例では RVR はより高い 93%であった。

共同研究者：国立病院機構九州医療センター：
国府島 庸之、樋口 野日斗、吉本 剛志、福泉 公仁隆

A. 研究目的

2014 年 9 月よりインターフェロンフリー DAAs (Direct-acting Antiviral Agent) 療法である アスナプレビル (ASV) +ダクラタスビル (DCV) 併用療法が開始されている。これら DAAs の使用においては、薬剤耐性株の存在と出現が問題となる。従って、厚生労働行政において、医療機関などへ耐性株の情報やそれに対する対応法を提供する必要が生じている。そこで、今回、耐性株を考慮した ASV+DCV 併用療法について検討を行った。

B. 研究方法

当院を含む福岡地区を中心とした 18 施設で福岡肝臓治療研究会 (FKT: Fukuoka Kanzoh Treatment research group) を設立し、多施設共同研究を行った。各施設より ASV+DCV 導入症例を登録し、臨床背景、耐性株の存在と出現、ウイルス動態などを検討した。耐性株の解析は、ダイレクトシーケンス法により行った。なお、本研究は各施設の倫理委員会の承認のもとに行われ、データは提出施設において匿名化された後に収集・解析を行った。

C. 研究結果

1 耐性株の頻度 (表 1、表 2)

NS5A 領域の変異では、Y93 が 21% (49/238)、L31 が 3% (7/238) であった。NS3 領域では、D168 が 2% (4/203)、R155 が 0% (0/203)、A156 が 0% (0/203) であった。

2 臨床背景 (表 3)

2015 年 11 月末までに 209 例が登録され、そのうち 4 週以上投与が行われた 137 例の解析を行った。平均年齢は 68.3 才、男女比は約 1:2 と女性が多かった (図 1)。86 例 (62.8%) が IFN ベースの治療歴があり、そのうちテラプレビル (TVR1) が使用されていたものが 21 例 (11.2%)、シメプレビルが 5 例 (3.6%) であった。平均アルブミン値は 3.86 g/dL、平均 Hb 値は 13.2 g/dL、平均血小板数は 13.2 万/ μ L であった。

3 ウイルス動態 (図 2)

2 週間の投与で 68%が感度以下 (<1.2 Log/mL) となり、4 週間の投与で 83%が検出せず (RVR) となった。今回の解析には、11 例の NS5A または NS3 領域の変異をもつ症例が含まれているが、そのうち 2 例が 4 週以内にブレイクスルーを起こしている。いずれも SMV 治療経験者であったが、いずれも治療前の NS3 の D168 の変異は認められなかった。これら 2 例を除いた変異を有する症例と変異を持たない症例とのウイルス動態には差を認めなかった。

4 耐性株に対する対応

今回の多施設共同研究においては、耐性株を持つ症例に対する ASV+DCV の導入は、各施設の判断にまかされているが、当院では基本的に耐性を有する症例には、今回の併用療法を導入はしていない。ただし、次世代治療を待たないほうがよいと思われた症例、例えば HCC 治療後の症例など、については、TVR+ペグ IFN+RBV 療法を 2~4 週先行導入をして、不耐容となった時点で ASV+DCV 療法へ変更を行う TVR Lead-in 療法を 4 例に対して行っている。いずれも 2 週間の投与で、6 Log のウイルスの減少を認め、3 例が治療開始後 4 週で、1 例が治療開始後 6 週で血中ウイルスが陰性化しており、その後陰性

が持続している。

また、少しでも SVR 率を高めるために、当院ではスタチン（ピタバスタチン）＋エイコサペンタエン酸（EPA）による Add-on 療法を 2007 年より行っているが、今回も基本的に施行している。現時点では Add-on 症例では、RVR が 93%と非 Add-on 症例の 80%より有意に高くなっている。

D. 考察

我々の検討では、24%に NS5A 領域の変異（Y93 変異や L31 変異）が認められた。国内第 3 相臨床試験では 17%（Kumada H, et al. Hepatology. 2014;59(6):2083-91）、海外第 3 相臨床試験では 13%（Manns M, et al. Lancet. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605）、鈴木らの報告では 11%（Suzuki F et al, J Clin Virol 2012;54:352-4）であり、我々の頻度はやや高いように思われる。これらの報告はいずれもダイレクトシーケンス法で検討されているが、我々の解析ではマイナーピークもカウントしているため、このような差が出たものと推測される。

臨床背景においては、平均年齢が 70 才に近く、インターフェロンベースの治療の平均年齢が 60 才前後であるので、高齢者に対しても多く導入されており、80 才台も 16 名導入されていた。これらのことは、ASV+DCV 療法の優れた耐容性を示すものと思われる。またさらに、今回の治療の適応に代償性肝硬変が加わっており、これらが Hb 値や血小板値の低下につながっているものと思われる。

ウイルスの動態は、インターフェロンベースのものに劣らずよいウイルスの減少を示していた。今回の検討での RVR は 83%と、国内第 3 相試験の 75%よりも高値であるが、これは、耐性変異がある症例は導入されていないケースが多いことによる可能性がある（耐性変異症例は全体の 8%）。今回、2 症例がブレイクスルーとなっているが、いずれも SMV 治療症例であり、治療前に SMV 耐性をしめす D168 はダイレクトシーケンス上は認めておらず、今後さらなる解析が必要であると思われる。

薬剤耐性があっても国内・海外第 3 相試験では 40%程度の SVR となっているが、その理由の一つとして、耐性株の絶対量が指摘されている。すなわち、耐性株が存在してもその絶対量が少なければ SVR を達成することが可能であるとされている。我々の TVR Lead-in 療法に関しては、耐性株の絶対量を減少または消滅させてから、ASV+DCV 療法を施行するという発想に基づいており、2 週間の投与でウイルス量は 100 万分の 1 に減少しているため、耐性株が残存していても十分に ASV または DCV で対応できるものと期待される。

国内第 3 相試験における非 SVR 例の 35%は Y93 または L31 に変異を認めなかった症例である。これらの症例は、弱い耐性の組み合わせなどに起因する可能性があるが、治療前に予測することは困難である。そこで、我々は DAAs とは別の

メカニズムでウイルス増殖を抑制する意味でスタチン+EPA 療法(Kohjima M, et al. J Med Virol. 2013;85(2):250-60)を今回の治療でも導入している。現時点ではより高い RVR を示しており、今後の SVR の向上が期待される。

E. 結論

耐性株の存在頻度に関しては、国内外第 3 相試験やこれまでの報告とほぼ同様頻度であった。今回の治療は平均年齢が 70 才近く、高齢者にも多く導入されていた。ウイルス動態は IFN ベースのものに遜色のないものであり、83%の RVR であった。薬剤耐性株を持つ症例は、次世代治療待機が選択されることが多かった。一部の症例では TVR Lead-in 療法が施行されおり、早期のウイルス陰性化が達成されていた。また、スタチン+EPA Add-on 療法が施行されている症例があり、より高い RVR を示していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

NS5A			
L28	T/V/M	V/M弱い	4/238 (2%) M: 1
R30	E/Q	Q弱い	15/238 (6%) Q: 12, L: 2, K: 1
L31	V/M		7/238 (3%) M: 5, F: 1, E: 1
P32	L		0/238 (0%)
P58	S/A/L	弱い相乗効果	12/238 (5%) S: 8, A: 2, L: 2
Y93	H/N		49/238 (21%) H: 43, N: 4, S: 2

表 2

NS3A			
V36	M/A/L/G	TVR	0/366 (0%)
F43	S/C/V/I	TVR, SMV	0/366 (0%)
T54	A/S	TVR	6/366 (2%) S: 6
Q80	K/R/H/G/L	SMV	35/366 (10%) L: 24, R: 6, K: 5
S138	T	SMV	0/366 (0%)
R155	K/T/Q/I	TVR, SMV	0/366 (0%)
	M/G/L/S		
A156	T/V/S/I/G	TVR, SMV	0/366 (0%)
		STVRのみ	
D168	A/V/Y/E/G/I	SMV, ASV	15/366 (4%) E: 10, A: 3, Y: 1, V: 1
	N/T/H/I		
V170	A	TVR	145/366 (40%) I: 144, T: 1

表 3

Factor	n=137
Age (y.o.)	68.3 ± 9.7
Gender (M/F)	53/84
IFN pre-treatment (none/IFN/peg-IFN/TYR/SIV)	51/28/32/21/5
HCV-RNA (logIU/ml)	5.93 ± 1.04
IL-28B (Minor/Major)	26/10
Alb (g/dl)	3.86 ± 0.47
T-Bil (mg/dl)	0.93 ± 0.40
ALT (IU/l)	51.9 ± 36.8
γ-GTP (IU/l)	54.2 ± 66.1
AFP (ng/ml)	16.4 ± 35.3
WBC (/μl)	4576 ± 1660
Neut (/μl)	2404 ± 1238
Hb (g/dl)	13.2 ± 1.6
Plt (/μl)	13.2 ± 5.9

図 1

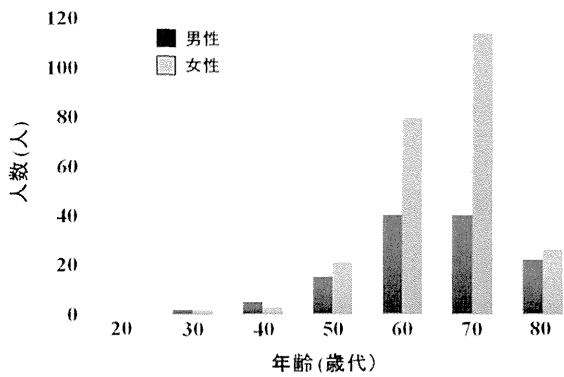
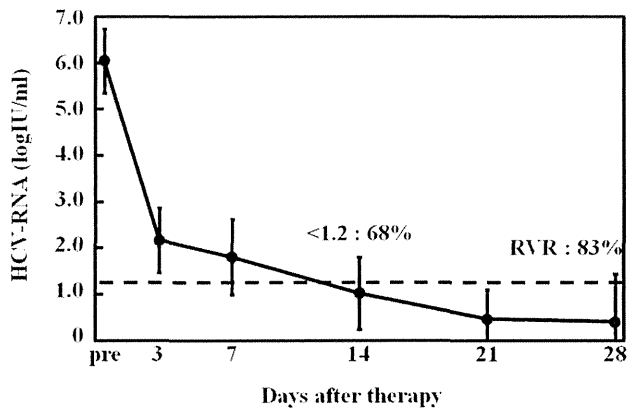


図 2



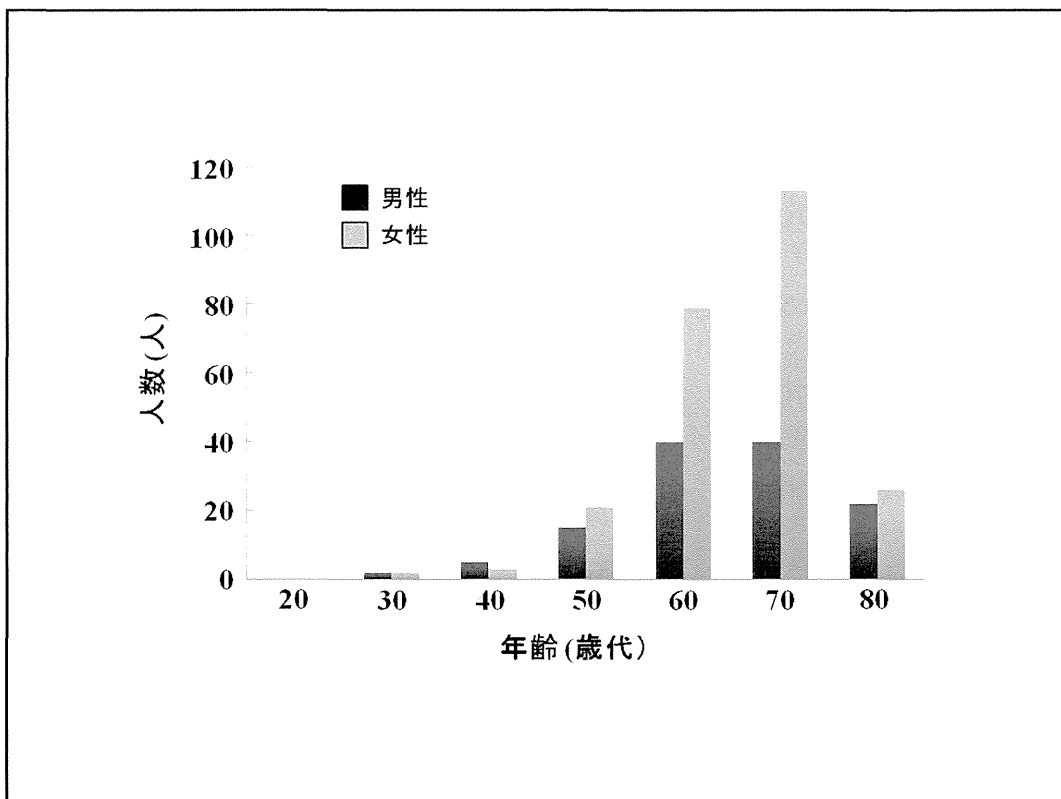
 NS5A

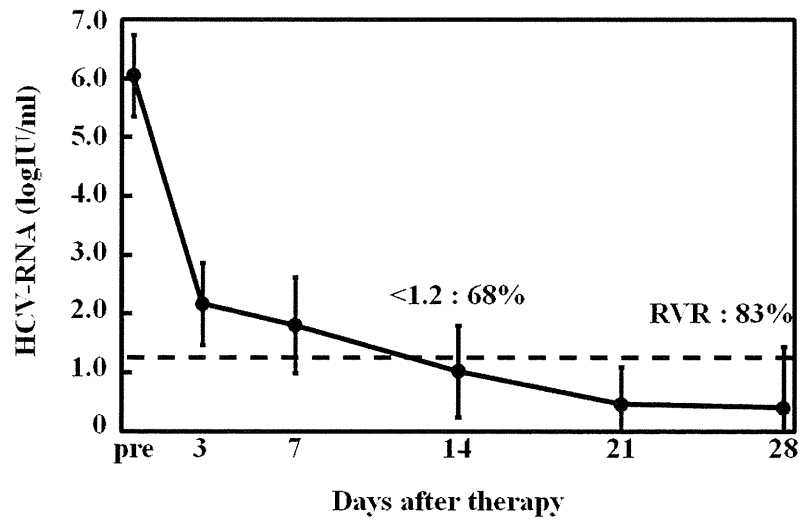
L28	T/V/M	V/M弱い	4/238 (2%) M: 1
R30	E/Q	Q弱い	15/238 (6%) Q: 12, L: 2, K: 1
L31	V/M		7/238 (3%) M: 5, F: 1, I: 1
P32	L		0/238 (0%)
P58	S/A/L	弱いが相乗効果	12/238 (5%) S: 8, A: 2, L: 2
Y93	H/N		49/238 (21%) H: 43, N: 4, S: 2

 NS3A

V36	M/A/L/G	TVR	0/366 (0%)
F43	S/C/V/I	TVR, SMV	0/366 (0%)
T54	A/S	TVR	6/366 (2%) S: 6
Q80	K/R/H/G/L	SMV	35/366 (10%) L: 24, R: 6, K: 5
S138	T	SMV	0/366 (0%)
R155	K/T/Q/I/ M/G/L/S	TVR, SMV	0/366 (0%)
A156	T/V/S/I/G	TVR, SMV S TVRのみ	0/366 (0%)
D168	A/V/Y/E/G/ N/T/H/I	SMV, ASV	15/366 (4%) E: 10, A: 3, Y: 1, V: 1
V170	A	TVR	145/366 (40%) I: 144, T: 1

Factor	n=137
Age (y.o.)	68.3 ± 9.7
Gender (M/F)	53/84
IFN pre-treatment (none/IFN/peg-IFN/TVR/SMV)	51/28/32/21/5
HCV-RNA (logIU/ml)	5.93 ± 1.04
IL-28B (Minor/Major)	26/10
Alb (g/dl)	3.86 ± 0.47
T-Bil (mg/dl)	0.93 ± 0.40
ALT (IU/l)	51.9 ± 36.8
γ-GTP (IU/l)	54.2 ± 66.1
AFP (ng/ml)	16.4 ± 35.3
WBC (/μl)	4576 ± 1660
Neut (/μl)	2404 ± 1238
Hb (g/dl)	13.2 ± 1.6
Plt (/μl)	13.2 ± 5.9





厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

Invader 法と Direct sequence 法を用いた HCV 薬剤耐性評価に関する検討

研究分担者 清家正隆 大分大学医学部肝疾患相談センター 診療教授

研究要旨：

インターフェロン（IFN）フリーであるプロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルと NS5A 阻害剤であるダクラタスビルの経口 2 剤併用治療が導入され、治療が困難であった IFN 不応例、肝硬変、高齢者、他疾患を有している C 型肝炎が治療可能になった。抗ウイルス活性が強く、比較的副作用も軽微で高率にウイルス排除（SVR）が期待される。一方で薬剤耐性が治療効果に影響することが明らかになっている。

薬剤耐性の検査方法はいくつか報告があるが、同一検体を用いて NS5A 蛋白とプロテアーゼ蛋白の薬剤耐性プロファイルである 93 番、31 番、156 番を Invader 法と Direct sequence 法により評価した。NS5A 領域の 93 番、31 番では Invader 法で薬剤耐性が陰性ないし弱陽性であれば Direct sequence 法においても Major peak 陽性は少なく、Invader 法で陽性であれば Direct sequence 法でも薬剤耐性がみられる。しかし NS3/4 領域の 168 番では Invader 法で陰性であるにもかかわらず、Direct sequence 法で陽性であるケースがみられ、注意を要する。両方の比較から、薬剤耐性については検査法の特徴を理解し、判断する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

はじめに：ダクラタスビル、アスナプレビル経口 2 剤併用療法では薬剤耐性が治療効果に影響するため、薬剤耐性を評価し治療導入することが推奨されている。現在、Invader (Inv) 法と Direct sequence (DS) 法で評価されているが、耐性評価に discrepancy がみられる。両評価法による相違と問題点について検討した。

B. 研究方法

対象 2014 年 8 月から 11 月までに治療導入を考慮した 110 例（男性 48 例、女性 62 例、平均年齢 72.3 歳）を対象として、Invader 法で 110 例を評価し、NS3/4 領域 168 番、NS5A 領域 93 番、31 番については同一検体で Direct sequence 法で解析し、薬剤耐性を比較検討した。血液検体より RNA を抽出し、増幅後 PCR Invader 法 (BML) により測定した。相対定量で 1% 以下の耐性を陰性、1-20% を弱陽性、20% 以上を陽性とした。Direct sequence 法は Applied Biosystems® 3130 Genetic Analyzer を用いて解析し、Major peak を陽性とした。統計学的検討は χ^2 乗検定、Mann-Whitney U 検定を用いた。

（倫理面への配慮）
臨床研究審査委員会の承認後、書面にて同意を

得て行なった。

C. 研究結果

1. Invader 法による薬剤耐性変異の割合 (表 1)
Invader 法では陽性率は、Y93 変異陽性は 21/110 (19%)、弱陽性 19%、陰性 61% であった。L31 変異陽性は 3/110 (2.7%)、D168 変異陽性は 3/110 (2.7%) であった。

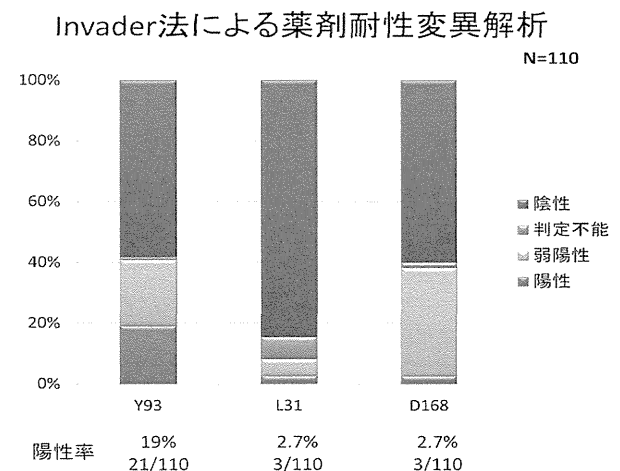


図 1. Invader 法による Y93、L31、D168 の薬剤耐性を示す。

2. Direct sequence との比較 (表 1)

Y93 変異のうち、Invader 法で陰性症例は Direct sequence 法ではすべて陰性であった。弱陽性のうち 2 例は minor 陽性で残りは陰性であった。Invader 法で陽性例のうち、3 例は Direct sequence 法で陰性であった。L31 についても同様の所見であり、Invader 法で陰性、弱陽性で major 陽性はみられなかった。一方、D168 については、Invader 法で陰性例で、2 例 Major Peak がみられた。

表 1 Invader (Inv) 法と Direct sequence (DS) 法による Y93、L31、D168 による薬剤耐性の比較

Y93				
	Inv 陽性	Inv弱陽性	Inv 陰性	判定不能
DS 陰性	3	16	58	1
DS minor 陽性	5	2	0	0
DS major 陽性	10	0	0	0

L31				
	Inv 陽性	Inv弱陽性	Inv陰性	判定不能
DS 陰性	1	2	82	7
DS minor 陽性	1	1	0	0
DS major 陽性	1	0	0	0

D168				
	Inv 陽性	Inv弱陽性	Inv 陰性	判定不能
DS 陰性	2	30	53	1
DS minor 陽性	0	0	0	0
DS major 陽性	0	1	2	0

この結果、Y93 と L31 については、Invader 法で陰性、ないし弱陽性、であれば、Direct sequence 法で陰性であることが多いので、治療対象と考えてよいと思われる。しかし、D168 については Invader 法陰性であっても、Direct sequence 法陽性があり、十分に検証の上、治療導入する必要がある。特にプロテアーゼ阻害剤無効例では、治療導入に際して、耐性変異のチェックをして、治療導入する必要がある。他の耐性変異プロフィール (V36/T54/Q80/R155/A156/D168/L31/Y93) での評価は Invader 法陽性で、Direct sequence 法 major peak 陽性は 75%、Invader 法弱陽性で Direct sequence 法での陽性率は 8.7%、Invader 法陰性で、Direct sequence 法で major peak 陽性は 0.6% minor peak 陽性は 0.16% Invader 法判定不能は Direct sequence 法では全例陰性であった。

D. 考察

IFN フリー治療である NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤の登場により肝炎治療の環境は著しく飛躍した。従来治療 IFN による治療が困難であった肝硬変や高齢者、自己免疫性肝炎の患者にも対象は拡大された。また IFN に不応の患者も高率に治癒することが期待される。しかし、耐性変異を有する場合は治癒率が低下することから、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤では D168 変異、NS5A 阻害剤では Y93、L31 の耐性検査が望ましいとされている。現在耐性検査では、Invader 法と Direct sequence 法があり、その特徴をよく理解し、治療導入する必要がある。今回、同一の検体を用いて、Invader 法と Direct sequence 法による測定を行い、比較検討した。Invader 法が感度がいいため、Invader 法陰性、弱陽性、測定不能は、Direct sequence 法では多くは陰性であった。一方 D168 のみ、Invader 法で陰性であるにもかかわらず Direct sequence 法で陽性であった。D168 については両者の乖離がみられるため、治療導入は注意が必要である。

E. 結論

Invader 法と Direct sequence 法では耐性変異プロフィールの評価に乖離がみられ注意が必要である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

- 論文発表
なし
- 学会発表
なし

(※発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(※予定を含む)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

抗 HCV 治療後の肝機能改善効果と線維化・腫瘍マーカーの推移 - IFN-free DAA2 剤併用例と IFN 併用治療例の比較 -

研究分担者 豊田成司 札幌厚生病院 病院長

研究要旨： 2014 年 9 月より遺伝子 1 型 C 型慢性肝疾患症例に対して IFN フリーの新規経口剤治療である asunaprevir/daclatasvir 併用療法が可能となった。本治療の生化学的、ウイルス学的効果、および、線維化指標や腫瘍マーカーの推移を IFN ベースの従来治療例と比較し、治療後の肝発癌についても合わせて検討した。新規治療対象例は、従来治療例に比して高齢、線維化進展例が高率の傾向を認めたが、血液生化学検査成績、ウイルス学的反応は良好であった。FIB-4 index や AFP 値の低下率も IFN 併用例と比べ同等以上であった。現時点までの治療後肝発癌は低率であり、少なくとも IFN 併用例との比較において治療後発癌率の有意な上昇は認めなかった。

A. 研究目的

C 型慢性肝疾患（遺伝子型 1 型慢性肝炎、代償性肝硬変）に対して、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤（PI）である asunaprevir（ASV）と NS5A 複製複合体阻害剤である daclatasvir（DCV）の経口剤 2 剤による IFN フリー直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）治療が可能となり、高い抗 HCV 効果を示している。しかし、ASV/DCV 併用療法の長期的肝病変進展抑制効果に関しては、現時点まで明らかにされていない。

今回の研究では、ASV/DCV 併用療法における、肝機能・線維化マーカー・腫瘍マーカーの治療後改善効果について、従来の標準治療である PEG-IFN/ribavirin（RBV）の 2 剤、あるいは、PEG-IFN/RBV/PI の 3 剤併用療法と比較検討した。

B. 研究方法

対象は、遺伝子型 1 型の C 型慢性肝疾患（慢性肝炎、代償性肝硬変）症例で、

- ① ASV/DCV2 剤併用（SVR 判定可能例）48 例
- ② ASV/DCV2 剤併用（2014 年 9 月以降導入例）126 例
- ③ PEG-IFN/RBV/PI 3 剤併用例 123 例

④ PEG-IFN/RBV 2 剤併用例 262 例

とした。なお、①は全症例、②は開始後 2 週間以上経過症例を対象とした。③の SVR 例に関しては 24 週間投与症例を、④の SVR 例は 48 週間投与症例を対象とし、治療期間延長例は除外した。Non-SVR 例については、期間途中の中止例も解析対象とした。

上記対象に関し、治療開始前からの血液生化学検査成績、肝線維化指標の FIB-4 index、AFP 値などの推移を比較した。治療終了後の累積肝発癌率については、Kaplan-Meier 法により解析した。

なお、今回の解析においては、個人が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

1. 対象症例の背景因子

治療が終了し効果判定が可能な①③④の 3 群間の背景因子において、①群では、年齢中央値が 64 歳（③群 60 歳、④群 59 歳）と高齢、男性比率が 31.3%（③群 50.4%、④群 45.0%）と低率、IL28B major（TT）例比率が 58.3%（③群 64.3%、④群 63.9%）、肝硬変比率が 14.6%（③群 6.5%、④群 7.6%）と、①群ではこれまでの PEG-IFN 治療では難治に関連した要因が高率の傾向を示した。

2. 各群の治療成績

SVR率は、①群48例中43例(89.6%)、③群123例中102例(82.9%)、④群262例中100例(38.2%)であった。

3. 各群の治療後の肝発癌

治療終了後の観察期間は、①群2.3年(1.2-4.1年)、③群2.0年(0.5-5.7年)、④群5.1年(1.0-9.1年)で、治療終了後の肝発癌例は、①群0例、③群3例(2.4%)、④群13例(5.0%)であった。

また、SVR後の肝発癌例は、それぞれ、0例、2例(1.6%)、2例(0.8%)であった。

4. ASV/DCV2剤併用例の治療開始早期のウイルス学的、生化学的変化

ASV/DCV併用開始時/1週後/2週後の、HCV RNA量の平均値は、5.98、/2.10/1.73(logIU/mL)、血清ALT平均値は、47.8/26.9/22.6(IU/L)と早期より、良好な反応を示した。

5. 生化学的検査成績の推移

治療開始前/終了時/1年後/3年後の血清ALT値は、①群SVR例で60/23/17/20と低下した。(終了時で-64%、1年後で-69%に低下)③群SVR例は48/18/17/20、④群SVR例で56/16/15/17と推移し、非SVR例(52/31/33/32)に比して低値で維持された。

6. 治療後の肝発癌

今回の対象例全体に置ける治療後の累積肝発癌率は、3年後3.3%、5年後4.0%、8年後10.0%であった。

このうち、③群では3年、5年とも4.7%、④群では3年2.8%、5年4.0%で、SVR例に限定した場合は、③群では3年、5年ともに5.3%、④群では3年、5年ともに2.5%であった。一方、①群からは、現在までは発癌例は認めていない。

7. FIB-4 indexの推移

治療開始前/終了時/1年後/3年後のFIB-4 index中央値は、①群SVR例で3.13/2.45/2.53/2.62と低下した。(終了時で-19%、1年後で-28%に低下)③群SVR例で2.27/2.40/1.98/1.90、④群SVR例で2.19/1.77/1.87/1.99、

非SVR例で2.78/2.95/2.66/2.90の推移で、①群SVR例のFIB-4 index低下率が最も高かった。

FIB-4 indexが3.0以上の症例は、①群SVR例では、開始前55.8%であったが、治療終了時に37.2%、1年後に29.3%に低下していた。同様に③群SVR例では、27.7%から34.1%、10.6%に、④群SVR例では31.3%から17.3%、15.0%に低下した。

8. AFP値の推移

治療開始前/終了時/1年後/3年後のAFP中央値は、①群SVR例で6.8/4.3/3.5/3.0と低下した。(終了時で-37%、1年後で-47%に低下)③群SVR例で5.3/4.1/3.5/3.0、④群SVR例で4.8/3.6/3.3/3.3、非SVR例で6.3/5.3/5.3/4.7の推移で、①群SVR例のAFP低下率が最も高かった。

AFP値が10以上の症例は、①群SVR例では、開始前32.6%であったが、治療終了時に7.3%、1年後に2.4%に低下していた。同様に③群SVR例では、20.0%から9.2%、5.0%に、④群SVR例では23.2%から2.4%、1.3%に低下した。

D. 考察

C型肝炎に対する治療効果は直接作用型抗ウイルス剤(DAA)の登場により飛躍的に向上した。2011年にHCV遺伝子1型症例に対しPEG-IFN/RBVと第一世代PIであるtelaprevirの3剤併用が可能となり、2013年にsimeprevir、2014年にはvaniprevirが第二世代PIとして使用可能となった。さらに、2014年9月からASV/DCVの2剤によるIFNフリー経口療法が可能となった。国内臨床試験におけるASV/DCV療法のSVR率は、IFN不適格/不耐容例87.4%、IFN治療無効例80.5%と報告され、高い抗ウイルス効果が期待されている。しかし、現時点において、DAA治療例における長期的な臨床的意義に関しては十分な検討はされていない。本研究では、当科でASV/DCV併用療法を試行した症例の血液生化学