

# 厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業） 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と、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. 各群の治療後の肝癌発生

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検査成績、ウイルス学的効果に加え、治療後の肝発癌、肝線維化マーカーなどを検討した。

経口 2 剤による新規治療は、従来の IFN 併用治療が困難な例（不適格、不耐容例）を多く含むため、高齢者や線維化進展例の割合が多い。国内臨床試験に登録し治療効果が判明している①群の年齢が中央値 64 歳（42-75 歳）と、PEG-IFN/RBV の 2 剤併用や PI との 3 剤併用例に比べて高齢であるが、製造販売後に導入した②群では中央値 71 歳（32-82 歳）とさらに高齢者が対象となった。また、肝硬変症例の割合は、①群で 14.6%であったが、②群では 126 例中 54 例（42.9%）とさらに上昇し、IFN 難治と同時に肝発癌リスクの高い症例が対象とされている。

ASV/DCV 併用療法における HCV RNA 量の減少は治療早期から良好で、開始後 24 時間で 2.84 log、1 週間で 4.25 log の減少を示した。治療効果判定が確定している①群における SVR 率も 89.6%と高い有効性を示した。

血液生化学的検査においても、治療開始後 1 週/終了時/1 年後の経過において、ASV/DCV 例の ALT 値は、開始時より 41%/64%/69%の低下を示した。アルブミン濃度は、治療終了時/1 年後/3 年後に 3%/7%/8%の上昇を、血小板数は 1%/9%/8%の上昇をそれぞれ認めた。IFN 併用群においても SVR 例においては同様の効果を示しているが、進行例の多い ASV/DCV 投与例において、同等以上の有効性が示された。

本研究では、肝線維化の評価を FIB-4 index を指標として行った。治療開始時には高齢、肝硬変例が多い①群の FIB-4 index が他群よりも高値であるが、治療終了時、1 年後の変化率は他群より高い改善度を認めた。AFP も同様の傾向を示し、①群の治療開始時 AFP 値は他群よりも高めであるが、治療終了時、1 年後の変化率は他群より高い低下を認めた。

抗 HCV 治療後の肝発癌に関しては、対象症例

数や観察期間が異なり、各治療群の対等な比較は困難であるものの、ASV/DCV 併用の①群において、2.3 年（1.2-4.1 年）の治療後経過観察の範囲内では肝癌発生例は認めていない。製造販売後の現在、さらに高齢、線維化進展例を含む症例数が増加するため、今後、DAA 治療例からの肝発癌症例も増加することが予想されるが、現時点では、IFN ベースの従来の治療例に比して治療後肝発癌症例が高率となる結果は認められない。

これまでに IFN 治療による SVR 例では肝発癌が抑制されることが明らかにされてきたが、IFN 自体の肝発癌に対する直接的抑制効果に関する臨床的検証は十分ではない。今回、IFN フリーの新規治療が導入され、SVR 後の肝発癌率について興味を持たれるところであるが、少なくとも現時点まで、IFN 使用例に比して肝癌発生が高率である成績は示されていない。ただし、今後、発癌高リスク例に対する IFN フリー-DAA 治療例が増加することが見込まれ、SVR 後の肝発癌に関する十分な経過観察が重要である。

## E. 結論

ASV/DCV の IFN フリー-DAA 経口 2 剤による新規治療は、従来からの IFN ベース治療と比較して、高齢、線維化進展例の比率が高い症例が対象となっているが、ウイルス学的、生化学的には良好な反応を示し、線維化指標の低下も認めた。さらに、治療後の肝癌発生も現在までは低率であり、長期的にも有用な効果を認めた。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Karino T, Ozeki I, Hige S, Kimura M, Arakawa T, Nakajima T, Kuwata Y, Sato T, Ohmura T, Toyota J. Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during telaprevir /pegylated interferon /ribavirin therapy for chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2014; 21: 341-347

2) Sato T, Yamazaki K, Kimura M, Toyota J, Karino Y.

Endoscopic color doppler  
evaluation of gastric varices  
portal hypertension. Diagnostics

発表者氏名・演者氏名について

・ご自分の氏名にアンダーラインを引いて下さい。  
・共著者、演者全員の氏名を記載して下さい。

記載項目について

・論文は、著者名、タイトル、発表誌名、年、巻、頁の順に記載。  
・学会については、演者名、学会名、開催地、年の順に記載。

3) 髭修平、中島知明、小関至

記入順について

・新しい順に並べて下さい。

司. 核酸アナログ治療の  
内科 2014; 113: 689-692

4) 髭修平、小関至、狩野吉康、豊田成司. ラミブ  
ジンの、アデホビル治療の成績と多剤耐性ウイル  
ス. 医学と薬学 2014; 71: 1171-1178

5) 髭修平、豊田成司. ITPA. Hepatology Practice  
「C型肝炎の診療を極める」2014; 3: 63-66

## 2. 学会発表

1)

2)

3)

( 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

#### 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。