

**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**

Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSofosbuvir・Ribavirin併用療法時の心機能評価

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 総合診療部長

**研究要旨** Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法は、インターフェロンを基軸とした治療からポリメラーゼ阻害剤であるSofosbuvirにRibavirinを併用したインターフェロンフリー治療に大きく変貌した。Sofosbuvirに続くポリメラーゼ阻害剤は心毒性のため開発中止が報告されているため、当科でSofosbuvir・Ribavirin併用療法を行った17例について、治療前と治療中に左室駆出率を測定することで、心機能に対する影響を評価した。その結果、有意な左室駆出率の低下を認めず、安全に治療を遂行することが可能であった。

**研究協力者**

石田 永	大阪医療センター消化器内科
西尾公美子	大阪医療センター消化器内科
石原 朗雄	大阪医療センター消化器内科
田代 拓	大阪医療センター消化器内科

**A．研究目的**

Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療は長らくインターフェロン（interferon、以下IFN）を基軸としたもので、ペグIFN（pegylated IFN以下Peg-IFN）とRibavirin（以下RBV）の併用24週治療が主流であった。Peg-IFN・RBV併用療法で持続的ウイルス陰性化（Sustained virological response、以下SVR）が得られなかった一部の症例にはさらにプロテアーゼ阻害剤Telaprevirを併用したオプションも用意された。

2015年5月に、日本でもようやくSofosbuvir（以下SOF）・RBV併用12週治療が認可され、IFNフリー治療の時代を迎えた。Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSOF・RBV併用療法では抗ウイルス療法未治療例に対し98%（88/90）既治療例に対し95%（60/63）

のSVRが得られた（Omata M et al. J Viral Hepat. 2014;21:762-8）。一方で、SOFと同じchain terminatorである核酸型ポリメラーゼ阻害剤BMS-986094は心毒性のため開発中止となった（Ahmad T, et al. Hepatology 2015;62:409-16）。SOF・RBV併用療法は欧米で多くの経験はあるものの、日本では大半が高齢者に投与されるものと思われ、SOFの心機能に対する影響は再評価すべき課題と考える。今回、当科でgenotype 2型のC型慢性肝疾患に対しSOF・RBV併用療法を行った症例において心エコーでの左室駆出率（left ventricular ejection fraction、以下LVEF）を治療前、治療中に測定し、心機能評価を行うことが本研究の目的である。

**B．研究方法**

対象は当科に通院中のgenotype 2型のC型慢性肝炎および代償性肝硬変患者で、SOF 400mg/日（ソバルディ®400mg錠を1日1回）、RBV 600mg/日（体重60kg未満）もしくは800mg/日（体重60kg以上80kg未満）（コペガス®200mg錠を1日3錠もしくは4錠）を12週間投与した。RBVの減量基準は添付文書

にしたがった。腎機能が保たれていることなど、投薬は両剤の添付文書を遵守し、併用禁忌薬及び併用注意薬の内服はないものとした。

HCV-RNAの測定は、投与前、3日目、1週目、2週目、4週目、以降は4週毎とし、治療終了後は4週後、12週後とした。心エコーは治療前、治療開始4週目以降の治療中に施行した。また、血漿BNP値を治療前、4週目、8週目、12週目(=治療終了時)に測定した。

### (倫理面への配慮)

個人情報取り扱いに関しては厳重に注意を払い、単施設の検討ながら、匿名化してデータを解析した。

## C . 研究結果

17例の患者背景を示す(表1)。男性5例、女性12例で、年齢の中央値は59歳であった。前治療はnaïve例が13例と最も多かったが、これはgenotype 2型はIFN治療でのSVR率が高いためと考えられた。eGFRが47mL/minと、50mL/min未満の症例があったが、この症例は治療方針決定時にはeGFRが50mL/min以上であったが、開始当日に47mL/minであった。慎重に経過観察したが、有害事象なく12週治療を完遂した。

表1 . 患者背景

性別	男性 : 5例	女性 : 12例
年齢 (歳) [range]	59	[ 37 - 83 ]
前治療歴	naïve : 13例 IFN-α mono : NR 1例 IFN-β mono : NR 1例 Peg-IFN mono : relapser 2例	
臨床診断	慢性肝炎 : 15例 肝硬変 : 2例	
T-Bil (mg/dL) [range]	0.7	[ 0.3 - 1.7 ]
AST (U/L) [range]	38	[ 16 - 107 ]
ALT (U/L) [range]	44	[ 15 - 114 ]
ALP (U/L) [range]	225	[ 146 - 663 ]
γ-GTP (U/L) [range]	26	[ 12 - 123 ]
Alb (g/dL) [range]	4.0	[ 3.2 - 4.8 ]
Cre (mg/dL) [range]	0.62	[0.48-0.92]
eGFR (mL/min) [range]	77	[ 47 - 106 ]
Hb (g/dL) [range]	13.1	[10.3-15.5]
Plt (x 10 <sup>4</sup> /μL) [range]	15.4	[ 1.5 - 25.3 ]
HCV-RNA (log IU/L) [range]	5.7	[ 3.2 - 7.1 ]

HCV-RNAの陰性化率は、3日目11.8% (2/17)、1週目11.8% (2/17)、2週目23.5% (4/17)、4週目94.1% (16/17)、8週目100% (17/17)、12週目100% (17/17)であった。現在、終了後のフォロー中である。有害事象としては、貧血を3例に認め、RBVの減量を必要としたが、治療中止には至らなかった。頭痛を3例(1週目に2例、4週目に1例)、咽頭痛を1例(1週目)に認めた。

心エコーにおけるLVEFを治療前と治療中で検討したが、有意な低下は認めなかった(図1)。

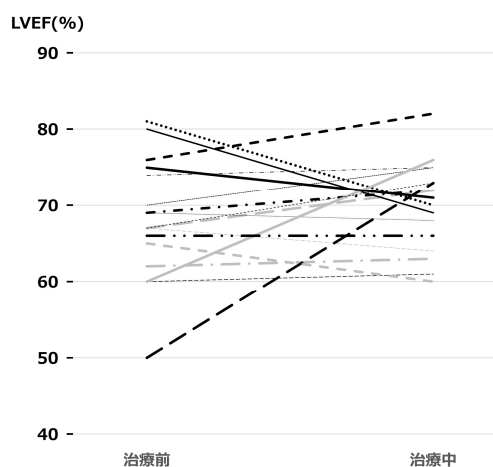


図1 . SOF・RBV併用療法前、治療中のLVEF

血漿中のBNPも測定したが、測定値にバラツキが出て、心機能の評価には適さないと考えた(図2)。

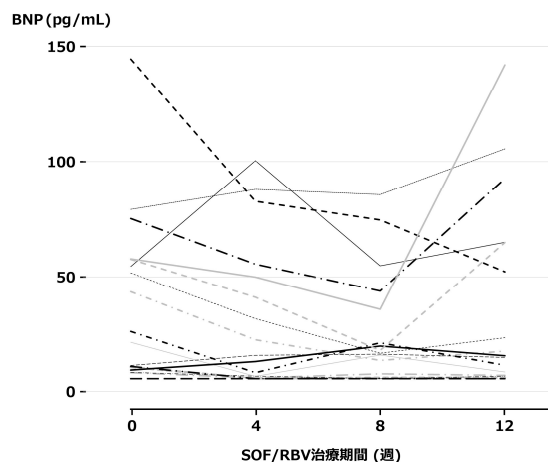


図2 . SOF・RBV併用療法中のBNPの推移

一方、ALT値の推移を見ると、HCV-RNAの陰性化にもかかわらず、ALT値が上昇している症例があり、薬剤性の肝障害の可能性も考えられた（図3）。

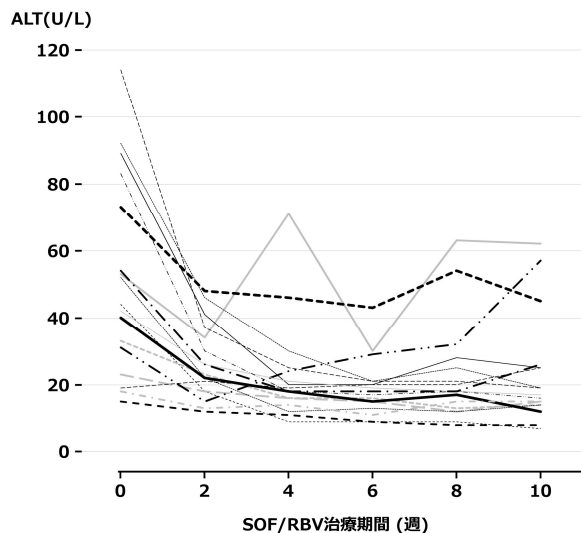


図3 .

以上、少数例の検討ながら、心エコーにおけるLVEFからみて、SOF・RBV併用療法では憂慮すべき心毒性を認めなかった。

#### D . 考察

海外で承認された抗ウイルス剤が国内で上市された場合、たとえ治験を経ていても経験豊富な医師が当初は慎重に投薬すべきである。欧米人と日本人では、C型肝炎に対するプロテアーゼ阻害剤 Simeprevir が人種差によって血中濃度に差が出ることで報告されている。また同じくプロテアーゼ阻害剤 Telaprevir は治験の際には問題にならなかった腎障害を経験した。SOF の場合、欧米の治験対象、日本での治験対象、日本において実臨床で使用が想定される対象、それぞれの年齢を考慮することが重要である。当科では原則 80 歳までを IFN フリー治療の対象としており、高齢者では心疾患の合併率は高く、予期せぬ心血管イベントがおこる可能性は否定できない。今回、より慎重な導入を意識

して、genotype 2 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF・RBV 併用療法では心エコーを行い、LVEF で心機能を評価した。少数例の検討ながら、心機能に対する影響が少ないことを報告できたことは重要なことと考える。今後は症例数を増やして、安全性に関する知見を発信していきたい。

#### E . 結論

Genotype 2 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF・RBV 併用療法では、心機能に関する有害事象は調べた範囲で認めなかった。

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepato Res.* 2016 in press.
- 2) Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsushashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- $\alpha$ 2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepato Res.* 2016 in press.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R,

- Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. *J Gastroenterol*. 2016 in press.
- 4) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 in press.
- 5) Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T. Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1): 83-94.
- 6) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamura M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsushashi H. Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. *BMC Res Notes*. 2015 Dec 12;8(1):777.
- 7) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamura M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One*. 2015 Nov 17;10(11):e0136908.
- 8) Sakakibara Y, Nakazuru S, Yamada T, Iwasaki T, Iwasaki R, Ishihara A, Nishio K, Ishida H, Kodama Y, Mita E. Anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma with colon involvement. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;29(7):345-6.
- 9) Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*.

2015 Jul;50(7):785-94.

10) 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 Mar;22(3):254-62.

11) Asazawa H, Kamada Y, Takeda Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kim Y, Nezu R, Kuzushita N, Mita E, Kato M, Miyoshi E. Serum fucosylated haptoglobin in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development. Clin Chem Lab Med. 2015 Jan;53(1):95-102.

## **2 . 学会発表**

なし。

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

なし。