

**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**

C型慢性肝疾患に対するSMV3剤併用療法とDCV/ASV併用療法の治療成績

研究分担者 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター 消化器内科部長

**研究要旨** 当院で経験した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3剤併用療法（SMV）43例とインターフェロンフリー治療としてのダクラタスビル・アスナプレビル併用療法（DCV/ASV）46例について治療成績を検討した。両者の患者背景、治療成績および治療効果に寄与する因子に関して比較検討した。患者背景は、SMVでの平均年齢57.5歳、初回治療例74.6%、前治療無効例9.3%、F3-4例9.3%、肝硬変2.3%に比べ、DCV/ASVでは平均年齢70.2歳、初回治療例56.6%、前治療無効例30.4%、F3-4例50.0%、肝硬変30.4%と高齢、前治療無効、高度線維化にシフトしていた。SVR12はSMVで86.0%（ITT）、89.7%（PP）、DCV/ASVで89.1%（ITT）、92.3%（PP）とDCV/ASVで向上していた。中止率はSMVで9.3%、DCV/ASVで2.2%とDCV/ASVはほぼ完遂できた。SMVではIL28Bが、DCV/ASVではSMV治療歴の有無が治療効果に寄与した。いずれの治療でもAFPは治療に伴い有意に低下したが、SVRとなった肝がん例をSMVで1例、DCV/ASVで2例経験した。SVR後発がんが今後の課題である。

**研究協力者**

熊本医療センター 消化器内科  
二口俊樹、市川亮、柚留木秀人、松野健司、  
本原利彦、松山太一、石井将太郎、  
中田成紀

**A．研究目的**

2013年12月よりC型慢性肝炎に対して第2世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビル（SMV）・ペグインターフェロン・リバビリン3剤併用療法が使用可能になり、良好な治療成績が報告されている。

2014年9月にはIFNフリー治療としてダクラタスビル・アスナプレビル（DCV/ASV）併用療法が、IFN不適格・不耐容および代償性肝硬変症例への適応拡大とともに使用可能になった。2015年9月ソホスブビル・レジパスビル配合錠にその役割を引き継いだ。

当院で導入したSMV3剤併用療法とDCV/ASV療法の治療成績を明らかにし、両者の特徴について検討した。

**B．研究方法**

2014年1月より9月までにSMV3剤併用療法を導入した43例の治療成績と、2014年11月より2015年7月までにDCV/ASV併用療法を導入した46例の治療成績を検討した。SMV症例では43例全例治療終了後24週までの効果判定が可能で、DCV/ASV症例では導入47例中1例は投与終了後4週に満たないため、46例について検討した。

**C．研究結果**

SMV治療導入43症例では、平均年齢57.5歳で65歳超が12例（27.3%）、男性21例、女性22例、前IFN歴を有する例は11例（25.6%）

で前治療無効は4例(9.3%)だった。肝組織はF0-2 39例、F3-4 4例、肝硬変1例、肝細胞癌治療歴は1例(2.3%)だった。IL28Bは、TT 28、TG 12、GG 3で、Majorアレルが28例(65.1%)、Minorアレルが15例(34.9%)だった(表1)。治療成績は、SVR12とSVR24は等しく、ITT解析で86.0%、PP解析で89.7%だった。中止は4例で、1例はブレイクスルーによる中止で、3例は有害事象による中止(難治性嘔吐、外傷性くも膜下出血、小脳出血各1例)だった。そのうち2例はSVR24となった。IL28B別では、Majorアレル28例は全例SVR24を達成し、Minorアレル15例中9例(60%)がSVR24となった(図1)。SVRに寄与する因子を解析すると、IL28BがMajor / Minorアレルかが唯一有意だった(P=0.0008)(表2)。

表1. SM V治療導入43例の患者背景 n=43

年齢(歳)	57.5 ± 10.6	(23-73)
65歳以下: <b>65歳超</b>	31:12	(27.3%)
性別(男性:女性)	21:22	
前IFN治療歴(なし: <b>あり</b> )	32:11	(25.6%)
再燃	7	(16.3%)
無効	4	(9.3%)
背景肝(慢性肝炎: <b>肝硬変</b> )	42:1	(2.3%)
F0-2	39	(90.7%)
F3-4	4	(9.3%)
HCC治療歴(なし: <b>あり</b> )	42:1	(2.3%)
HCV RNA (log IU/mL)	6.3 ± 1.0	(3.4-7.8)
IL28B (Major:Minor)	28:15	(65.1%)
TT	<b>28</b>	<b>(65.1%)</b>
TG	<b>12</b>	<b>(27.9%)</b>
GG	<b>3</b>	<b>(7.0%)</b>

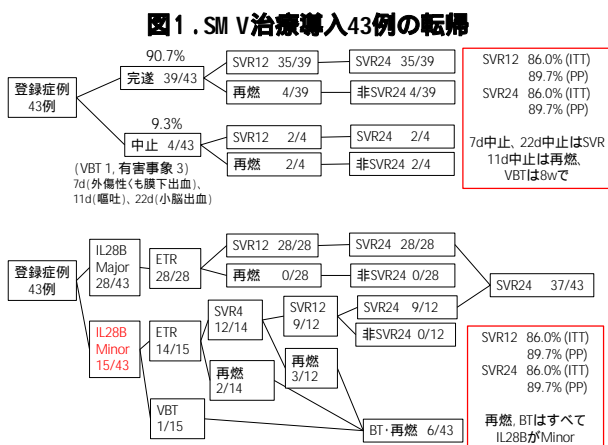


表2. SM V3剤併用療法SVRに寄与する因子

SVRに寄与する因子	P値
年齢(65歳未満・65歳超)	0.4552
<b>前治療無効</b>	<b>0.0871</b>
線維化(F0-2・F3-4)	0.5352
中止の有無	<b>0.0871</b>
IL28B (Major・Minor)	<b>0.0008</b>
RVR	0.4290
IFNアドヒアランス(80%未満・以上)	0.1270
RBVアドヒアランス(80%未満・以上)	<b>0.0673</b>
SMVアドヒアランス(80%未満・以上)	0.2625

DCV/ASV治療導入46症例では、平均年齢70.2歳で65歳超が36例(78.3%)、男性23例、女性23例、前IFN歴を有する例は20例(43.4%)で前治療無効は14例(30.4%)だった。肝組織はF0-2 23例、F3-4 23例、肝硬変14例、肝細胞癌治療歴は9例(19.6%)だった。NS3・5A耐性変異は、NS3変異ありが18例(39.1%)、そのうちD168変異が12例(26.1%)、NS5A変異ありが12例(26.1%)、そのうちY93変異は8例(17.4%)、L31変異は2例(4.3%)で、NS3またはNS5A変異ありは24例(52.2%)だった(表3)。

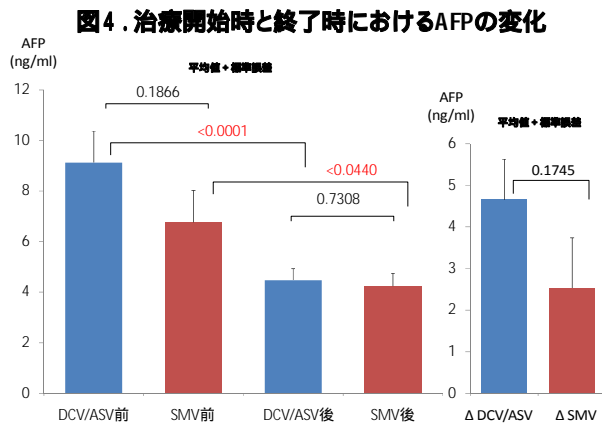
表3. DCV/ASV治療導入46例の患者背景 n=46

年齢(歳)	70.2 ± 12.5	(24-82)
65歳以下: <b>65歳超</b>	10:36	(78.3%)
70歳以下: <b>70歳超</b>	16:30	(65.2%)
性別(男性:女性)	23:23	
前IFN治療歴(なし: <b>あり</b> )	26:20	(56.6%)
再燃	6	(13.0%)
無効	14	(30.4%)
SMV治療歴	<b>4</b>	<b>(8.7%)</b>
背景肝(慢性肝炎: <b>肝硬変</b> )	32:14	(30.4%)
F0-2	23	(50.0%)
F3-4	23	(50.0%)
HCC治療歴(なし: <b>あり</b> )	37:9	(19.6%)
HCV RNA (log IU/mL)	5.9 ± 0.9	(1.2-6.9)
NS3変異(なし: <b>あり</b> )	28:18	(39.1%)
D168 <b>変異あり</b>	<b>12</b>	<b>(26.1%)</b>
NS5A変異(なし: <b>あり</b> )	12	(26.1%)
Y93 <b>変異あり</b>	<b>8(弱耐性7)</b>	<b>(17.4%)</b>
L31 <b>変異あり</b>	<b>2(弱耐性)</b>	<b>(4.3%)</b>
NS3またはNS5A変異(なし: <b>あり</b> )	22:24	(52.2%)

治療成績は、SVR12は、ITT解析で89.1%、PP解析で92.3%だった。中止はGrade 3の皮膚傷害1例で、1例がブレイクスルーとなった。NS3/NS5A変異の有無別では、変異なし22例は全例SVR4を達成し、判定可能な17例



した。2例が肝切除、1例が経皮的ラジオ波焼灼療法により治療を受け、すべてSVR24を達成した（表7）。



**表7. DCV/ASV療法とSMV3剤併用療法における肝発がん**

治療法	開始時年齢	性別	前治療	肝癌治療歴	線維化	血小板
1 SMV	52	男性	なし	なし	F3	11.1万
2 DCV/ASV	77	男性	PEG/RBV (無効)	なし	F3	14.7万
3 DCV/ASV	73	男性	PEG/RBV (無効)	あり (RFA)	F4	23.6万 (脾摘後)

開始時AFP	発癌時AFP	発癌時期	癌に対する治療	アドヒアランス	転帰
1 4.4	4.7	終了後24週	肝切除	完遂 (100%)	SVR24
2 36.7	9.0	開始後16週	肝切除	完遂 (100%)	SVR24
3 10.1	7.4	開始後16週	RFA	完遂 (100%)	SVR24

SMV: 1例/43例 (2.3%) DCV/ASV: 2例/46例 (4.3%)

## D. まとめ

1. DCV/ASV併用療法は、SMV3剤併用療法に比べ、高齢、代償性肝硬変、前治療無効の症例に多く適用されていた。
2. SMV療法では中止率が9.3%に対して、DCV/ASV療法は2.2%と少なかった。
3. SMV療法では終了後4週から12週にかけての再燃が多く、全例IL28Bマイナーアレルだった。DCV/ASV療法での再燃・BT3例中2例はSMV治療歴を有していた。
4. いずれの治療でも、治療終了時にAFPは有意に低下した。治療開始からSVR判定時にかけての発癌症例を経験した。
5. DCV/ASV併用療法では患者が高齢および線維化進展例の発がん高リスク群にシフトしてきているため、治療中および治療終了後の発がんサーベイランスが必要である。

## E. 結論

DCV/ASV併用療法では高齢、代償性肝硬変あるいは前治療無効を含む症例で高い完遂率と高い著効率が得られたが、SVR後発がんに関するサーベイランスが今後の課題である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

- 1) 杉 和洋、中田成紀、尾上公浩、木村圭志、庄嶋健、家村昭日朗、片山貴文. 地域連携クリティカルパスを活用したC型肝炎診療のアウトカム. 第51回日本肝臓学会総会、2015年5月、熊本
- 2) 松野健司、二口俊樹、市川 亮、柚留木秀人、本原利彦、松山太一、石井将太郎、中田成紀、杉 和洋. SMV3剤併用療法導入1週間後に中止となるもSVRが得られたC型慢性肝炎の一例. 第16回国立病院総合医学会、2015年10月、札幌

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。