

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

Genotype 1型のC型慢性肝疾患に対するSofosbuvir/Ledipasvir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 消化器内科/統括診療部長

研究要旨 Genotype 1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インターフェロンフリー治療に大きくシフトした。特にポリメラーゼ阻害剤であるSofosbuvirにLedipasvirを加えた合剤が主流であるが、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。そのため、当科でSofosbuvir/Ledipasvir併用療法を行った72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 1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を併用したオプションも用意された。

本研究が開始された時、日本ではgenotype 1型のC型肝炎に対するIFNフリー治療として、(1) アスナプレビル（Asunaprevir、以下ASV）/ダクラタスビル（Daclatasvir、以下DCV）併用療法、(2) SOF/LDV併用療法、(3) パリタプレビル（Paritaprevir、以下PTV）

/リトナビル（ritonavir、以下r）/オムビタスビル（Ombitasvir、以下OMV）併用療法が認可されていた。このうち、ASV/DCV併用療法は他の2治療に比しSVR率が低く、またASV/DCV併用療法及びPTV/r/OMV併用療法はNS3領域及びNS5A領域の耐性変異によってはSVR率が低下する。したがって、SOF/LDV併用療法が主流になっているが、安全性に関する検討は少ない。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/LDV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 1型のC型慢性肝疾患に対しSOF/LDV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 1型のC型慢性肝炎および代償性肝硬変患者で、Sofosbuvir(SOF)400mg + LDV(Ledipasvir) 90mg/日 (ハーボニー[®]配合錠) を1日1回投与した。腎機能が保たれていることなど、投薬は添付文書を遵守し、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、同じポイントで心電図を記録した。

(倫理面への配慮)

個人情報の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

72例の患者背景を示す(表1)。男性43例、女性29例で、年齢の中央値は64.5歳であった。naïve例が30例と最も多く、前治療がPeg-IFN + RBV併用療法が20例で続いた。肝細胞癌の治療歴を有する者が7例(9.7%)、HBVとの重複感染が2例(2.8%)、HIVとの重複感染が8例(11.1%)含まれていた。また7例(9.7%)が代償性肝硬変であった。

全例、軽微な副作用のみで治療を完遂でき、すべての症例で12週目のSVR (SVR12) を得た。

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)。LVEFの変化率(表2)を検討したが、20%を超えて低下した症例はいなかった。もちろん治療期間中、心疾患を示唆するよう

な自覚症状を認めなかった。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。

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/LDV併用療法では憂慮すべき心毒性を認めなかった。

表1 . 患者背景

Median age (years) [range]	64.5 [33-83]
Gender : male / female	43 / 29
Severity of liver disease : no cirrhosis / cirrhosis	65 / 7
Previous history of HCC treatment	7
Co-infection with HBV	2
Co-infection with HIV	8
Previous interferon-based treatment	
No previous treatment	30
IFN only	9
Peg-IFN only	4
IFN plus RBV	2
Peg-IFN plus RBV	20
TVR, Peg-IFN, and RBV	2
SMV, Peg-IFN, and RBV	4
Unknown	1
Before SOF-LDV treatment	
Total bilirubin (mg/dL)	1.8 ± 0.2
ALT (IU/L)	63 ± 38
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.6
Platelet count (x 10 ³ /mL)	149 ± 62
Median HCV-RNA (log IU/mL) [range]	6.25 [4.6-7.2]

図1 . SOF/LDV併用療法前、治療中のLVEF

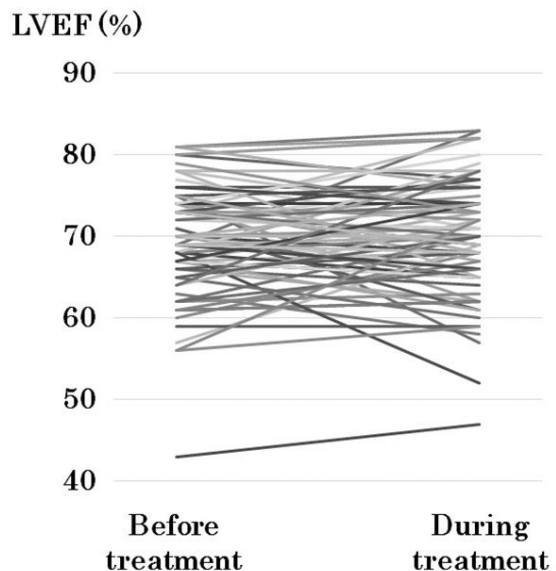


表2 . LVEFの変化率

Changes of LVEF (Δ LVEF%)	No. [n=72]
$11 \leq \Delta$ LVEF%	5 (6.9%)
$0 \leq \Delta$ LVEF% ≤ 10	36 (50.0%)
$-10 \leq \Delta$ LVEF% ≤ -1	27 (37.5%)
$-20 \leq \Delta$ LVEF% ≤ -11	4 (5.6%)

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るべきである。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 1型のC型慢性肝疾患に対するSOF/LDV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 1型のC型慢性肝疾患に対するSOF/LDV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. Hepatol Res. 2016 Sep;46(10):1002-10.
- 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- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. Hepatol Res. 2016 Sep;46(10):992-1001.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M,

Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol.* 2016 Oct;88(10):1776-84.

4) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016 Apr 19;6:24767.

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。