

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

大阪南医療センターにおけるIFN-free DAAsによるC型慢性肝炎治療  
(附) SOF/LDV終了時HCVRNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた一例

研究分担者 肱岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科/副院長

**研究要旨** C型慢性肝炎に対する治療は、この2年あまりの間にdirect-acting antiviral agents (DAAs) が次々と開発・承認にされたことにより大きな変化・進歩がみられている。

genotype1型C型慢性肝炎に対しては、2014年7月にダクラタスビル(DCV) + アスナプレビル(ASV)併用療法が認可されて以降、ソホスビル(SOF)/レジパスビル(LDV)併用療法、オムビタスビル(OBV)/パリタプレビル(PTV)/リトナビル(r)併用療法、グラゾプレビル(GZR) + エルバスビル(EBR)併用療法が次々と臨床現場に提供された。一方2型C型慢性肝炎に対してはSOF + リバビリルン(RBV)併用療法が2015年5月に認可され、最近OBV/PTV/r + RBVも治療で使えるようになった。しかし、著効が得られた症例での肝発がん抑制効果や、無効例に対する治療方法など未解決の問題も少なからず存在する。今回は、当院ではどのような患者にどのような治療選択が行われ、その治療効果がどうであったか評価することとした。DCV + ASV療法が認可された2014年7月以降2016年12月末までに大阪南医療センターにおいてIFN-free DAA療法にて治療を受けたC型慢性肝炎患者はSOF/LDV 87例、SOF + RBV 16例、OBV/PTV/r 1例の合計104例であった。肝癌治療歴のある症例は5例。SOF/LDV群では男性35例、女性52例に導入されておりその平均年齢は $68.0 \pm 9.1$ 歳であったのに対して、SOF + RBV群では男性4例、女性12例に導入され、その平均年齢は $68.6 \pm 8.3$ 歳であった。性別、年齢、治療開始前のALT, PLT, PT, eGFR、肝生検F因子、A因子、HBcAb陽性率などにおいて、SOF/LDV群、SOF + RBV群の群間に有意差は見られなかった。

臨床上問題となるような副作用が出現したのは、貧血の為RBVを減量しなければいけなかった3症例のみで、全症例中止することなく治療を完遂することができた。また、104例中、IFN療法不応、不適格・不耐容例が62例(60%)含まれているが、2016年12月末時点で、治療終了時のHCVRNA陰性化率は99% (101/102) で、陰性化しなかったSOF/LDV療法の1例も治療終了後4週目には陰性化しSVR24を達成している。SVR12達成率も、99% (86/87) と極めて高かった。非著効になる因子に関しては、非著効になったのが1例のみであったために分析できないが、この症例は、genotype2bに対するSOF + RBV治療例で高齢、肝線維化進行、前治療歴のない女性であった。IFN-free

DAA療法の忍容性・有効性は、従来のIFN-basedの治療法をはるかに凌駕するものであった。SOF/LDV終了時HCVRNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた一例を経験したことから、HCVRNAが陰性化しなくてもあきらめることなく12週間最後まで、きっちりと内服を継続するよう指導することが重要であると思われた。

## A . 背景・研究目的

C型慢性肝炎に対する治療は、direct-acting antiviral agents (DAAs) の開発・承認により大きな変化・進歩がみられている。

genotype1型C型慢性肝炎(+代償性肝硬変)に対しては、2014年7月にNS5A阻害剤ダクラタスビル(DCV)+NS3阻害剤アスナプレビル(ASV)併用療法(24週間投与)が認可された。その著効率は85%前後であることから15%近くの症例でウィルス排除ができず、このような治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウィルスが出現し、その後の治療が難渋することが予想された。また、治療前からY93やL31に変異が存在する症例では、その著効率が著しく低下することも指摘されていた。この為、当時の日本肝臓学会のC型慢性肝炎治療ガイドラインには、その後に開発される薬剤が認可されるまでの期間「治療待機」することも選択肢の一つとして提示されていた。

そのような状況下で、2015年9月に認可されたNS5B阻害剤ソホスブビル(SOF)/NS5A阻害剤レジパスビル(LDV)合剤療法(12週間投与)は、DCV+ASVとは異なりeGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の重度腎障害合併例は適応外であるが、治療前からY93やL31に変異が存在する症例でもほぼ100%の著効率が得られることから第一選択薬として位置付けられた。2015年11月に認可されたNS5A阻害剤オムビタスビル(OBV)/NS3阻害剤パリタプレビル(PTV)/リトナビル(r)合剤療法(12週間投与)では、腎障害の有無にかかわらず投与可能で、約95%とDCV+ASVより高い著効率を得ることが

できる。しかし治療前Y93変異株が存在しない場合の著効率が99%であるのに対して存在する症例では83%と低下する為、治療導入前のY93変異の測定が必須であると考えられる。2016年11月になって認可されたNS3阻害剤グラゾプレビル(GZR)+NS5A阻害剤エルバスビル(EBR)併用療法(12週間投与)もOBV/PTV/r同様腎障害の有無にかかわらず投与でき、著効率が約97%とDCV+ASVより高く、またY93変異株が治療前から存在する場合でも著効率は低下しないとされている。

genotype2型C型慢性肝炎に対してはSOF+リバビリン(RBV)併用療法(12週間投与)が2015年5月に認可された。eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満やCcr 50mL/min未満の重度腎障害合併例は適応外であり、RBVによる貧血に応じてRBVの投与量の調整が必要であるが、その著効率は97%と高い。一方、2016年9月には、OBV/PTV/r+RBV併用療法(16週間投与)も治療で使えるようになったが、これもRBV併用の為Ccr 50mL/min未満の重度腎障害合併例は適応外である。また、genotype2bでは治療効果が不十分であるがgenotype2aに限れば著効率は約94%と高い。しかし、いずれにしてもRBV併用が必須であるため腎障害を合併したgenotype2型C型慢性肝炎に対するIFN-free DAAsによる治療法は現在までのところ残念ながら提供されていない。

この2年あまりの間に次々とIFN-free DAAsによる治療薬が導入されたが、著効が得られた症例での肝発がん抑制効果や、無効例に対する治療方法など未解決の問題も少

なからず存在する。今回は、当院ではどのような患者にどのような治療選択が行われ、その治療効果がどうであったか評価することとした。

## B．研究方法

大阪南医療センター消化器科において2016年12月末までにIFN-free DAAs療法を導入されたC型慢性肝炎患者を対象に、性別、HCV genotype、治療開始年齢、ALT、HCVRNA量、血小板数、プロトロンビン時間(%)、eGFR、B型肝炎マーカー(HBsAg, HBsAb, HBcAb) 前治療歴、肝生検組織診断結果につき検討した。

## C．研究結果

DCV + ASV療法が認可された2014年7月以降2016年12月末までに当院においてIFN-free DAAs療法が導入されたC型慢性肝炎患者は104例 (genotype1型88例、2型16例) であった (表1)。

表1. 大阪南医療センターにおけるIFN-free DAAsによるC型慢性肝炎治療

HCV	治療法	症例数	治療歴	肝細胞癌治療歴
1 型	DCV+ASV	0		
	SOF/LDV	87	無治療:40 TR:22 NR:15 中止:10	4例 (2, 2.5, 4, 5年後)
	OBV/PTV/r	1	中止: 1	
	EBR+GZR	0		
2 型	SOF+RBV	16	無治療:10 TR: 4 NR: 0 中止: 2	1例 (2年後)
	OBV/PTV/r+RBV (2a)	0		

Genotype1型C型慢性肝炎症例に対して最初に認可されたDCV + ASVの著効率は85%前後で15%近くの人でウィルス排除ができず、このような治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウィルスが出現し、その後の治療が難渋することが予想されること、さらに、1年後にはそのような危惧を考慮する必要がほとんどないSOF/LDV療法が臨床応用されるであろうことを考慮し、当院の基本方針としては、患者よりインフォームド・コンセントを得たうえでSOF/LDV合剤が導入さ

れるまで待機とし、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 内服や強力ミノファージェンC (SNMC) 静注療法を実施することとした。特に肝線維化進行例やALT高値症例に対してはSOF/LDV導入まで瀉血療法を併用した。この為、当院でDCV + ASV療法を導入された症例はなかった。SOF/LDV合剤での治療は87例に対して導入され、このうち、肝細胞癌治療歴のある症例は4例で、それぞれ治療終了後2, 2.5, 4, 5年経過し再発がみられていない患者に対して実施されていた。OBV/PTV/r合剤は重度の腎障害を合併し、以前にIFN単独療法がおこなわれたが副作用により中止になっていた1例に導入されていた。

EBR + GZRの導入症例は認可後時間が経過していないので導入症例は今のところ0例であった。今後、腎障害症例を中心に導入されていくものと思われる。

Genotype2型C型慢性肝炎症例で重度の腎障害を合併していない症例のうち16例に対してSOF + RBV併用療法が導入された。肝細胞癌治療歴のある症例は、治療終了後2年経過し再発がみられていない1例であった。OBV/PTV/r + RBVについては導入症例がなかった。

SOF/LDV導入症例、SOF + RBV導入症例の患者背景をそれぞれ表2、表3に示す。HBsAg陽性例はいずれの群でも認めなかった。性別、年齢、治療開始前のALT, PLT, PT, eGFR、肝生検F因子、A因子、HBcAb陽性率などにおいて、SOF/LDV群、SOF + RBV群の群間に有意差は見られなかった。

IFN治療歴のない症例が約半数に見られ、自己免疫疾患、鬱、間質性肺炎など、IFN療法禁忌の患者が11例含まれていた。プロテアーゼ阻害剤 + PEGIFN + RBV前治療例はSOF/LDV群で4例認められたがSOF + RBV群にはいなかった。

SOF/LDV群では、87例中86例で治療中に

HCV RNAは陰性化し、治療中にHCV RNAが再陽性化した症例は認めなかった。SOF/LDV投与中にHCV RNAが陰性化しなかった1例（OMMC-SOF/LDV-8）は投与終了後4週目にHCV RNAは陰性化し、その後陰性は持続した。

性別	F 52 : M 35	
年齢	68.0 ± 9.1	37~(69)~83
開始前HCV RNA量	5.9 ± 0.6	4.2~(6.1)~7
開始前ALT	55.1 ± 38.0	15~(42)~185
開始前血小板 PLT	15.1 ± 6.2	5.3~(14.8)~47.6
開始前止血機能 PT(%)	86.5 ± 10.1	59.5~(87.1)~108.9
開始前eGFR	73.1 ± 16.8	44.3~(71.8)~120.2
肝生検	F1:F2:F3:F4:(ND)	36:28:4:0:(19)
	A0:A1:A2:A3:A4:(ND)	1:36:31:0:0:(19)
HBsAg	+ : -	0 : 87
HBsAb/HBcAb	+/+ : +/- : -/+ : -/-	10 : 1(Nr) : 21:55 HBcAb 陽性35.6%
治療なし	40	AIH 3, HCC Tx後 3, 間質性肺炎 2, 鬱1
IFN 単独	11	NR 1, TR 7, 中止(失神/鬱) 3
IFNPEGIFN+RBV	31	NR 12 (HCC Tx後 1), TR 14, 中止 6 (RA悪化, 間質性肺炎, 眼底出血, 腎障害, 薬疹, 失神)
SMV+PEGIFN+RBV	4	NR 2, TR 1, 中止 1

性別	F 12 : M 4	
年齢	68.6 ± 8.3	54~(68)~81
開始前HCV RNA量	5.5 ± 0.8	3.9~(5.6)~6.8
Genotype	a : b	9 : 7
開始前ALT	63.9 ± 38.8	15~(61)~157
開始前血小板 PLT	15.7 ± 7.5	6.8~(13.9)~30.4
開始前止血機能 PT(%)	83.7 ± 13.2	57.9~(86.3)~104.4
Hb	13.2 ± 1.2	10.8~(13.1)~16.3
開始前eGFR	76.3 ± 12.7	56~(79.5)~98.4
肝生検	F1:F2:F3:F4:(ND)	7:6:1:0:(2)
	A0:A1:A2:A3:A4:(ND)	0:5:9:0:0:(2)
HBsAg	+ : -	0 : 16
HBsAb/HBcAb	+/+ : +/- : -/+ : -/-	6:0:2:8 HBcAb陽性 50.0%
治療なし	10	HCC Tx後 1, 脳梗塞 1, 鬱1
IFN 単独	1	中止 1
IFNPEGIFN+RBV	5	TR 4, 中止 1 (食思不振)

この為SVR12、SVR24達成率はともに100%(73/73、53/53)であった(図1、図2)。

一方、SOF + RBV群では16例中16例全例で治療中にHCV RNAは陰性化し、治療中にHCV RNAが再陽性化した症例は認めなかった。1例でSOF + RBV投与終了後4週目にHCV RNAの再陽性化が見られた (TR : OMMC-SOF + RBV-3) 為、SVR12、SVR24達成率はそれぞれ92.3%、87.5% (12/13、7/8) であった (図3、図4)。RBVを減量したのは3例ですべて75歳以上の女性で、Hb低下によるものであった。

治療開始後HCV RNA陰性化までに要した週数は、SOF/LDV群 3.9 ± 2.2に対してSOF + RBV群 3.1 ± 2.0で有意差は見られなかった。

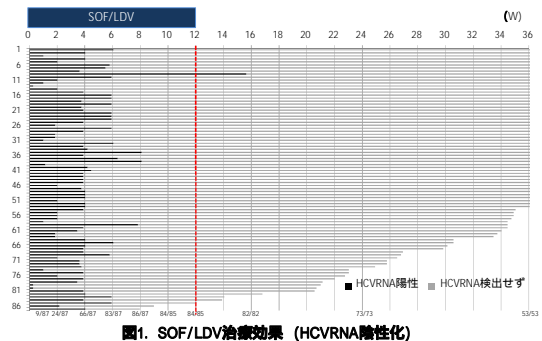


図1. SOF/LDV治療効果 (HCV RNA陰性化)

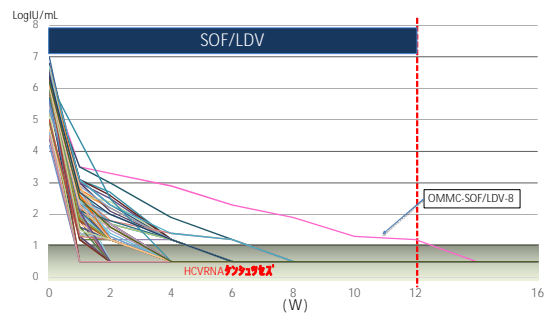


図2. SOF/LDV治療のHCV RNA量に及ぼす影響

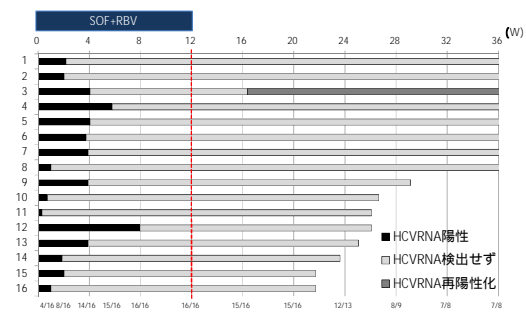


図3. SOF+RBV治療効果 (HCV RNA陰性化)

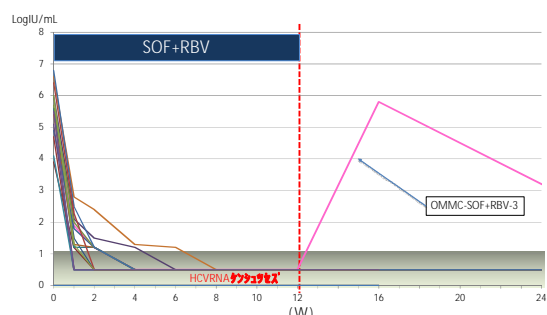


図4. SOF+RBV治療のHCV RNA量に及ぼす影響

SOF/LDV終了時HCV RNA陽性にもかかわらずSVRを達成できた症例 (OMMC-SOF/LDV-8) は、66歳の身長160cm、体重71kgの男性で2010年9月にペグインターフェロン (PEGIFN) ・リバビリン併用48週投与が導入されたが、HCV RNA陰性化が29週目と遅延したため、PEGIFNを24週間延

長投与 (総計PEGIFN72週間、RBV48週間) されていた。しかし、治療終了直前にHCVRNAが再陽性化し無効となった症例であった。2014年よりSOF/LDV合剤が認可されるまでの間瀉血療法が併用されていた。治療開始直前の臨床検査結果を表4、臨床経過を図5に示す。肝生検結果はF2A2で線維化進行症例ではなかった。

表4. SOF/LDV終了時HCVRNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた症例 (OMMC-SOF/LDV-8) 66歳 男性

SOF/LDV開始直前検査結果		SOF/LDV終了時検査結果	
HBsAb	0.1 (-)	ALB	3.9 g/dl
HBcAb	0.15 (-)	T.Bil	2.66 mg/dl
HCVRNA	6.3 LogIU/mL	D.Bil	0.63 mg/dl
logG	2891 mg/dl	AST	73 IU/l
ANA	<40 倍	ALT	69 IU/l
肝生検	F2A2	ALP	255 IU/l
WBC	4280 /μl	GTP	101 IU/l
RBC	505 x10 <sup>6</sup> /μl	BUN	14.1 mg/dl
Hb	13.1 g/dl	Crn	1.0 mg/dl
PLT	18.5 x10 <sup>3</sup> /μl	eGFR	58.3 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
		UA	7.4 mg/dl
		Na	138 mEq/l
PT	92.5 %	K	4.3 mEq/l
AFP	8 ng/ml	Cl	104 mEq/l
PIVKA	20 mAU/ml	T.Chol	191 mg/dl
γ-GTP	211.3 ng/ml	TG	72 mg/dl
		LDL	146 mg/dl
		BS	97 mg/dl
		HbA1c	6.2 %

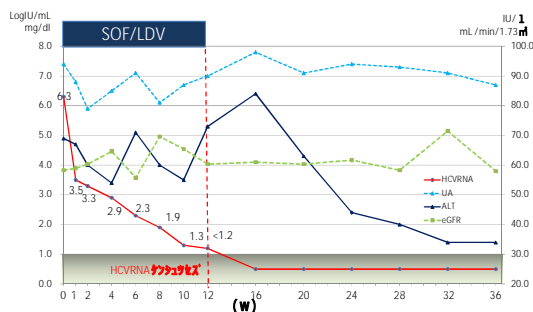


図5. 症例 OMMC-SOF/LDV-8 の臨床経過

HCVRNA量は、治療開始直前が6.3 LogIU/mlであったが、投与開始後1週間で3.5 LogIU/mlまで低下した。その後HCVRNA量は、徐々に低下し10週目で1.3 LogIU/mlとなったが、12週目治療終了時では1.2未満LogIU/ml・検出であり、陰性化しなかった。この間、ALTは60 IU/l前後を変動し基準値まで低下することはなかった。しかし、驚いたことに治療終了後4週目の検査ではHCVRNAは検出されなかった。一方、ALTはHCVRNAが陰性化したにも関わらず84 IU/lまで上昇していた。その後HCVRNAは再陽性化することなく経過しSVR24を達成した。ALTは治療終了後4週目以降漸減し34 IU/lまで低下した。

SOF + RBV終了後にHCVRNAが再陽性

化 (TR) した症例 (OMMC-SOF + RBV-3) は、81歳の身長150cm、体重53kgの女性で、IFN療法を勧められていたが、副作用を嫌悪し受けずにいた。IFN-freeの治療が導入されたのを機会に近医より紹介受診された。治療開始直前の臨床検査結果を表5、臨床経過を図6に示す。肝生検結果はF2A2であったが、PLTは80,000/μlと低下しており、ヒアルロン酸、type4コラーゲン・7S、P-III-P、M2BPGiのいずれの肝線維化マーカーも高値を示していたことから比較的肝線維化は進行していたものと思われる。RBVは600mg/日で開始したが治療開始1週目でHbが10.8g/dlから9.9g/dlと低下したことから400mg/日へ減量されていた。しかし、2週目には12.0g/dlと回復したことから400mg/日、600mg/日隔日投与とし、12週目まで継続されている。HCVRNA量は、治療開始直前が5.5 LogIU/mlであったのが、投与開始後1週間で1.9 LogIU/mlまで低下し、2週目で1.2未満LogIU/ml・検出、4週目に陰性化していた。その後投与開始12週目終了時まで陰性化は持続したが、治療終了後4週目には、HCVRNAは再陽性化し5.8 LogIU/mlまで急上昇し、その後は3 LogIU/ml台で推移している。ALTは治療開始前70 IU/lであったが、治療開始1週目で29 IU/lと低下し、その後治療終了時まで基準値上限未満を維持していた。しかし、HCVRNA再陽性化に伴い4週目で172 IU/l、5週目で205 IU/lまで上昇した。その後HCVRNA量の低下とともにALTも漸減し基準値上限未満にまで低下した。HCVの排除は残念ながら達成することはできなかったが、ALTの正常化を得ることができた。

表5. SOF+RBV終了後HCVRNAが再陽性化した症例 (OMMC-SOF+RBV-3) 81歳 女性 genotype b

SOF+RBV開始直前検査結果		SOF+RBV終了時検査結果	
HBsAg	0.00 (-)	ALB	2.9 g/dl
HBcAb	0.08 (-)	T.Bil	1.46 mg/dl
HCVRNA	5.5 LogIU/mL	D.Bil	0.44 mg/dl
logG	1760 mg/dl	AST	89 IU/l
ANA	<40 倍	ALT	70 IU/l
肝生検	F2A2	ALP	454 IU/l
WBC	4600 /μl	GTP	32 IU/l
RBC	359 x10 <sup>6</sup> /μl	BUN	10.2 mg/dl
Hb	10.8 g/dl	Crn	0.7 mg/dl
PLT	8.0 x10 <sup>3</sup> /μl	eGFR	64.2 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
PT	68.8 %	UA	5.7 mg/dl
AFP	10.9 ng/ml	Na	144 mEq/l
PIVKA	18 mAU/ml	K	3.9 mEq/l
γ-GTP	1221.3 ng/ml	Cl	111 mEq/l
P-III-P	1.2 U/ml	T.Chol	150 mg/dl
M2BPGi	5.8 COJ	TG	57 mg/dl
		LDL	93 mg/dl
		BS	92 mg/dl
		HbA1c	5 %

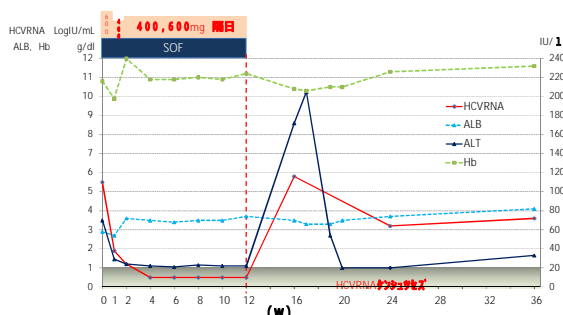


図6. 症例 OMMC-SOF+RBV-3 の臨床経過

OBV/PTV/rを導入されたのは、71歳の男性でIFN治療歴はあるも副作用で中止されていた。糖尿病があり、インシュリン療法中である。糖尿病性腎症で慢性透析を行い、心房細動・陳旧性脳梗塞にてワーファリンを内服している。高血圧に対してカルシウムチャンネルブロッカーが使用されていたが、OBV/PTV/r導入に備えて治療導入前にアンギオテンシン受容体拮抗薬に変更されていた。治療開始直前の臨床検査結果を表6、臨床経過を図7に示す。HCV RNA量は、治療開始前6.8 LogIU/mlであったが内服開始2週後には1.7 LogIU/mlまで低下し、4週目で陰性化した。治療終了12週後もHCV RNA陰性化は持続している（SVR12）。治療中特記すべき副作用は見られなかった。

表6. OBV/PTV/r治療症例 (OMMC-OBV/PTV/r-1) 71歳 男性

OBV/PTV/r 開始直前検査結果		
HBSAg	0.00 (-)	IU
HBcAb	8.27 (+)	S/CO
HCV RNA	6.8	LogIU/mL
IaG	2377	mg/dl
ANA	<40	倍
肝生検	未実施	
WBC	4620	/μl
RBC	446	$\times 10^4 / \mu l$
Hb	13.0	g/dl
PLT	13.2	$\times 10^4 / \mu l$
PT	48.1	%
AFP	1.7	ng/ml
PIVKA		mAU/ml
ヒアルロン酸	63.3	ng/ml

ALB	3.4	g/dl
T.Bil	0.74	mg/dl
D.Bil	0.16	mg/dl
AST	16	IU/L
ALT	15	IU/L
ALP	218	IU/L
GTP	19	IU/L
BUN	26.6	mg/dl
Crn	4.50	mg/dl
eGFR	11.0	mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
UA	7.5	mg/dl
Na	134	mEq/l
K	4.8	mEq/l
Cl	102	mEq/l
T.Chol	157	mg/dl
TG	58	mg/dl
LDL	110	mg/dl
BS	121	mg/dl
HbA1c	6.8	%

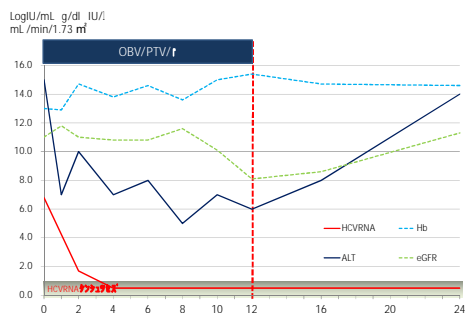


図7. 症例 OMMC-OBV/PTV/r-1 の臨床経過

## D. 考察

2016年12月末までに大阪南医療センターにおいてIFN-free DAA療法にて治療を受けたC型慢性肝炎患者はSOF/LDV 87例、SOF + RBV 16例、OBV/PTV/r 1例の合計104例であった。臨床上問題となるような副作用が出現したのは、貧血の為RBVを減量しなければならなかった3症例のみで、全症例中止することなく治療を完遂することができた。また、104例中、IFN療法不応・不適格・不耐容例が62例(60%)含まれているが、2016年12月末時点で、治療終了時のHCV RNA陰性化率は99% (101/102) で、陰性化しなかったSOF/LDV療法の1例も治療終了後4週目には陰性化しSVR24を達成している。SVR12達成率も、99% (86/87) と極めて高かった。非著効になる因子に関しては、非著効になったのが1例のみであったために分析できないが、この症例は、genotype 2bのC型慢性肝炎に対するSOF + RBV治療例で高齢、肝線維化進行、前治療歴のない女性であった。

当院での治療経験からも、C型慢性肝炎に対するIFN-free DAA療法は、忍容性・有効性において従来のIFN-basedの治療法をはるかに凌駕するものであることが理解できる。C型慢性肝炎の治療の最終目標はHCV排除によって肝疾患の進展や肝発癌を抑制することであり、IFN-basedの治療では有意に肝発癌が抑制されることが示されている。IFN-free DAA療法終了後の肝発癌に関しては、肝癌治療歴のある症例も含めてこれからも注意深く観察する必要がある。

我々は、SOF/LDV終了時HCV RNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた一例を経験した。この症例は、PEGIFN + RBV無効であった66歳の男性で肝線維化は中等度 (F2) 進行していた。治療開始前のHCV RNA量は6.3 LogIU/mLであったが、SOF/LDV導入後4週目2.9 LogIU/mL、8週

目1.9 LogIU/mLと緩徐に漸減し治療終了時には1.2未満まで低下したが陰性化しなかった。当初、治療終了後HCVRNA量は再上昇し無効（NR）となり、ALTも増悪するものと思われていた。しかし、治療終了後4週目の血液検査では、ALTが84 IU/lまで上昇したがHCVRNAは検出されなかった。この際も我々は、HCVRNA測定感度の問題で、その後HCVRNAは再陽性化するものと推測していた。しかし、幸いにもHCVRNA陰性化は持続しSVR24を達成するに至った。

SOF/LDV 配合錠の添付文書によるとLDV, SOF, GS- 331007（SOFの主要代謝物）のt<sub>1/2</sub>（h）は、それぞれ50.0、0.38、27.7とされていることから、投与終了後もSOF/LDVが直接作用してHCVを排除することができたとは考え難い。ALTの変動について着目してみると、HCVRNA量が投与開始8週目以降2.0未満LogIU/mLまで低下しているにもかかわらずALTは正常化することはなく、逆に10週目55 IU/l、終了時73 IU/l、終了後4週目84 IU/lと上昇し、その後漸減していった。治療終了前後で何らかの免疫応答が活性化されてHCVRNA排除に働いたのではないかと推察される。いずれにしても、治療開始後8週をすぎてもHCVRNAが陰性化しない症例においても、あきらめることなく12週間最後まで、きっちりと内服を継続させることが重要であると思われた。

重度の腎機能障害を伴うC型慢性肝炎患者に対して、genotype1型では、SOF/LDVと遜色ない治療効果が期待できるOBV/PTV/rやEBR + GZRが提供されているが、genotype 2型に対して認可されているSOF + RBV、OBT/PTV/r + RBVはともに重度の腎障害は禁忌とされている。重度の腎障害を合併するgenotype2型症例に有効な治療法の早期導入が要望される。

当院でのIFN-free DAA治療症例には、肝線維化進行例は含まれていなかった。C型慢

性肝炎が非代償性肝硬変に進行しても、分岐鎖アミノ酸製剤など治療法の進歩により、その予後やQOLの改善は著しい。しかし、IFN-free DAA療法にてHCVRNAが排除できれば、その病態の進行を著明に抑制できるだけでなく、肝代償能の改善も見込まれることから、非代償性肝硬変への適応拡大も望まれるところである。

## E．結論

2016年12月末までに大阪南医療センターにおいてIFN-free DAA療法にて治療を受けたC型慢性肝炎患者104例の忍容性・有効性は、従来のIFN-basedの治療法をはるかに凌駕するものであった。C型慢性肝炎の治療の最終目標はHCV排除によって肝疾患の進展や肝発癌を抑制することである。IFN-free DAA療法終了後の肝発癌に関しては、肝癌治療歴のある症例も含めてこれからも注意深く観察する必要がある。

SOF/LDV終了時HCVRNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた一例を経験したことから、HCVRNAが陰性化しなくてもあきらめることなく12週間最後まで、きっちりと内服を継続することが重要であると思われた。

非代償性肝硬変への適応拡大や重度の腎障害を合併するgenotype2型症例に有効な治療法の早期導入が要望される。

## F．研究発表

なし。

## G．知的財産権の出願・登録状況

なし。