

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

当院のC型慢性肝疾患に対するDAA療法の治療成績

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

**研究要旨** 2016年10月31日までに当院で導入したDAA治療症例について検討した。現時点でのSVR12はDCV/ASVのSVR12は91.5%（54/59）、LDV/SOFは100%（62/62）、SOF/RBVは95.5%（42/44）と良好な成績であった。副作用による中止例は、DCV/ASVでは、肝機能障害2例、咳が1例であった。LDV/SOF、SOF/RBVでは中止例はなかった。

DAA治療終了後に肝発癌が確認された症例はDCV/ASV著効例の2例で、いずれも高齢男性、肝硬変症例で、1例は肝細胞癌の手術歴がある症例であった。肝細胞癌が確認された時期は、DCV/ASV投与終了16週後と16ヶ月後であった。HCCの高危険群では、HCV排除後も特に厳重なfollowが必要である。

研究協力者

野登はるか	横浜医療センター消化器内科
鈴木 大輔	横浜医療センター消化器内科
宮澤 史朗	横浜医療センター消化器内科
松島 昭三	横浜医療センター消化器内科
高瀬 昌浩	横浜医療センター地域連携室

**A . 研究目的**

各種DAA (Direct Acting Antivirals) 製剤の登場により、C型肝炎の治療成績は飛躍的に向上している。2014年9月に本邦初のIFNフリー治療薬ダクラタスビル (DCV) / アスナプレビル (ASV) 併用療法が保険適応となり、その後、ジェノタイプ2に対するソフォスブビル (SOF) / リバビリン (RBV) 併用療法、ジェノタイプ1に対するレディパスビル (LDV) / ソフォスブビル (SOF) 併用療法が保険適応となり、実臨床での良好な成績が報告されている。そこで今回、当院での治療例の治療成績について検討した。

**B . 研究方法**

対象は2014年9月1日～2015年8月31日までに当院でDCV/ASVの投与を開始した60例、2015年9月1日～2016年10月31日までLDV/SOFの投与を開始した70例、および2015年9月1日～2016年10月31日までSOF/RBVの投与を開始した54例である。全例すでに投与は終了している。

DCV/ASV投与60例 (表1) は、男性28例 (46.7%)、女性32例 (53.3%)。年齢は41～80歳 (平均年齢69.2 ± 8.8歳)。慢性肝炎36例、肝硬変24例。肝細胞癌 (HCC) の既往の無い例が55例、HCCの治療歴あり5例。HCV genotypeは全例1bでHCV RNA量は4.5～7.4 (6.0 ± 0.7) LogIU/mlであった。NS5A領域の薬剤耐性変異はダイレクトシーケンス法で測定し、L31の変異例が1例、Y93の変異例が1例であった (薬剤変異がある症例は、患者の強い希望が有る場合以外、原則DCV/ASV併用療法の対象外とした)。

LDV/SOF投与70例 (表1) は、男性18例

(25.7%)、女性52例(74.3%)。年齢は38~86歳(平均年齢69.3±9.8歳)。慢性肝炎53例、肝硬変17例。肝細胞癌(HCC)の既往の無い例が64例、HCCの治療歴あり6例。HCV genotypeは54例で測定しており1a 2例、1b 52例、HCV RNA量は3.9~7.3(6.0±0.7) LogIU/mlであった。

表1. 対象症例 (genotype 1型)

	DCV/ASV (n=60)	LDV/SOF (n=70)
男:女	28:32	18:52
年齢	69.2±8.8 (41~80)	69.3±9.8 (38~86)
CH:LC	36:24	53:17
HCC無:有	55:5	64:6
HCV RNA (LogIU/ml)	6.0±0.7 (4.5~7.4)	6.0±0.7 (3.9~7.3)
Plat (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	13.1±5.1 (4.4~24.3)	16.8±6.1 (4.8~39.0)
ALT (IU/L)	56.1±43.2 (11~225)	46.2±27.0 (13~140)
AFP (ng/ml)	17.1±41.0 (1.2~292.9)	6.1±10.6 (0.6~83.4)

SOF/RBV投与54例(表2)は、男性26例(48.1%)、女性28例(51.9%)。年齢は36~84歳(平均年齢63.1±12.9歳)。慢性肝炎39例、肝硬変15例。肝細胞癌(HCC)の既往の無い例が51例、HCCの治療歴あり3例。HCV genotypeは32例で測定しており2a20例、2b12例、HCV RNA量は3.5~7.3(5.9±0.9) LogIU/mlであった。

表2. 対象症例 (genotype 2型)

	SOF/RBV (n=54)
男:女	26:28
年齢	63.1±12.9 (36~84)
CH:LC	39:15
HCC無:有	51:3
HCV RNA (LogIU/ml)	5.9±0.9 (3.5~7.3)
Plat (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	13.1±5.1 (4.4~24.3)
ALT (IU/L)	56.1±43.2 (11~225)
AFP (ng/ml)	17.1±41.0 (1.2~292.9)

治療効果については、治療開始後2週、4週、8週、12週、終了時(DCV/ASVでは24週、LDV/SOF、SOF/RBVでは12週)治療終了後4週、12週(SVR12)、24週(SVR24)時点のHCV RNA陰性化率について検討した。

また一部治療終了後のHCC発生状況についても検討した。

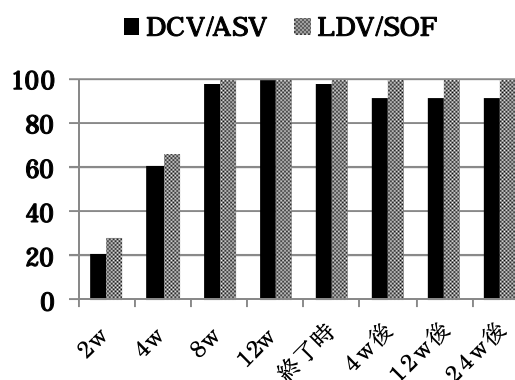
## C. 研究結果

### 1) HCV RNA陰性化率(図1、図2)

DCV/ASV投与例の著効(SVR)率(図1)対象症例60例の治療終了時のHCV陰性化率は98.3%(59/60)、Breakthroughは1例のみであった。治療終了後来院していない1例以外はSVR24まで判定可能であり、SVR12、SVR24ともに91.5%(54/59)であった。再燃例4例は治療終了後4週以内にHCV RNAが陽性化した。副作用による中止例は、肝機能障害2例、咳が1例であった。

LDV/SOF投与例の著効(SVR)率(図1)対象症例70例の治療終了時のHCV陰性化率は100%、SVR12が判定可能な症例は62例、SVR24が判定可能な症例は49例で、著効率はいずれも100%であり、現在のところ再燃例はない。副作用による中止例はなく全例で治療を完遂できた。

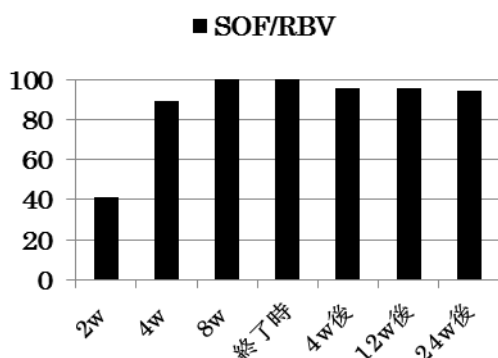
図1 HCV RNA陰性化率(%)



SOF/RBV投与例の著効（SVR）率（図2）

対象症例54例の治療終了時のHCV陰性化率は100%、治療終了後4週が経過しSVR4が判定可能な症例は48例で、うち46例（95.8%）がHCV RNA陰性であった。SVR12は95.5%（42/44）、SVR24は94.1%（32/34）であった。副作用による中止例はなかった。

図2 HCV RNA陰性化率(%)



再燃例2例を表3に示す。2例とも高齢女性。開始前のgenotypeは症例1が2a、症例2は未測定。2例とも貧血のため早期にRBVの減量を行った。RBVアドヒアランスはそれぞれ72%、69%であった。HCV RNA陰性化時期は、症例1が8週目、症例2が4週目でやや遅かった。治療終了後4週でHCV RNAは陽性化した。再燃時に測定したgenotypeは、症例1は2aであったが、症例2は1bであった。

表3 . SOF/RBV再燃例

	症例1	症例2
年齢/性	76/F	81/F
診断	CH	LC
前治療	なし	なし
HCC既往	なし	なし
ALT (IU/L)	13	36
Plat (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	17.7	13.0
AFP (ng/ml)	1.2	6.7
HCV RNA (LogIU/ml)	6.2	5.7
HCV RNA陰性化	8w	4w
HCV RNA (LogIU/ml) 治療終了後4週	4.3	5.9
HCV群別 (治療前)	2	2
HCV群別 (再燃時)	nd	1=2
HCV genotype (治療前)	2a	nd
HCV genotype (再燃時)	2a	1b
SOF adherence	100%	100%
RBV adherence	72%	69%

2) 肝細胞癌（HCC）の発生例の検討

治療終了後に肝臓癌が確認された症例は現在のところ2例である。

症例1は77歳男性。代償性肝硬変症例。genotype1b、PEG-IFN/RBVは無効、HCCの既往なし。飲酒歴なし。DCV/ASV治療前の血小板8.1万/mm<sup>3</sup>、alb 3.5g/dl、AFP 19.5ng/ml、DCV/ASV開始後16週に施行したUSでは明らかな腫瘍性病変なし。AFPは治療終了時9.6ng/ml、終了後12週99.4 ng/ml、16週481.8 ng/mlと上昇、USでS6に25×20 mmのHCCを認めた。CTではS6の他にS8に10mmほどのHCCを認めた。手術（肝S6、S8部分切除術）を施行。T3N0M0 stageIII組織所見は、両腫瘍ともに高分化型肝細胞癌の診断。非腫瘍部はF4、A1であった。なお、DCV/ASV併用療法終了6ヶ月以降のHCV RNAは陰性で著効例と判定した。

症例2は79歳男性。genotype1b、代償性肝硬変。飲酒歴なし。70歳の時にS5の4cmのHCCの診断でS5切除術施行。その後PEG-IFN/RBVを行ったが再燃。DCV/ASV開始前の血小板12.2万/mm<sup>3</sup>、alb 3.7g/dl、AFP 14.8ng/ml、DCV/ASV併用療法終了24週のHCV RNAは陰性で著効例と判定した。定期的にUS検査を行っていたが、治療終了後16ヶ月でS8に29×27mmのHCCを認めた。AFPは併用療法終了時4.3 ng/mlでその後も3.0～4.5で推移していた。心房細動（ワーファリン服用中）、慢性腎臓病、陳旧性脳梗塞など合併症も多く、HCCに対しては肝動脈化学塞栓療法（TACE）を施行し、現在経過良好である。

## D. 考察

genotype1型のC型慢性肝疾患の治療は、長年にわたりIFNを主体とした治療であったが、副作用が少なく治療効果も高い、NS5A阻害剤のDCVとNS3/4プロテアーゼ阻害剤ASVの併用療法の登場により、高齢者

や合併症の多い症例などに対しても比較的  
安全に治療が行われるようになった。しかし  
NS5A領域のY93アミノ酸変異を有する例で  
は治療効果が劣ることや、肝障害の副作用な  
どが問題であった。その後NS5A阻害剤の  
LDVとNS5Bポリメラーゼ阻害剤SOFの配  
合剤（ハーボニー<sup>®</sup>）が2015年9月に発売と  
なり、DCV/ASVよりもさらに高い100%近  
い著効率、副作用もほとんどないという安全  
性、耐性変異ウイルスの出現が少ないなどの  
面から、重度の腎障害合併例以外では第一選  
択の治療法となっている。当院での  
LDV/SOFのSVR率は現在100%であり、副  
作用中止例は1例もない。

genotype 2型の治療は、SOFとRBVの併  
用が第一選択である。RBVはCcr50未満は禁  
忌、貧血、皮疹などの副作用もあり、特に高  
齢女性では、genotype 1症例でのLDV/SOF  
よりは使いづらい印象がある。治験での著効  
率は96.3%であり、当院での現時点のSVR12  
95.5%とほぼ同等である。当院の再燃例2例  
は高齢女性、naïve症例であり、貧血のため  
早期にRBVの減量を行った症例である。  
HCV陰性化時期も8週、4週とやや遅かった。  
症例2では、治療開始前のセログループ2型  
（genotypeは未測定）であったが、再燃時は  
genotype 1b（セログループは1,2抗体価同等  
のため判定保留）であった。この症例は、  
genotype 1bとgenotype 2の混合感染であっ  
た可能性があり、DAA治療の開始前には、  
現在保険適応はないがgenotypeの測定は必  
要と思われる。

DAAはその高い著効率から、患者は（肝  
臓専門医以外の臨床医も）C型肝炎が治癒し  
たと勘違いしてしまい、経過観察を自己中止  
してしまうこともしばしばみられる。もとも  
とDAA治療の対象者はIFN治療の対象者と  
比べて、高齢者、組織学的に進展した症例が  
多く、発がんリスクが高い集団であること、  
またDAA自体には、IFNのような抗腫瘍効果

が期待できないことなどを考慮すると、  
HCVが排除された後でも発癌については注  
意深くfollowする必要がある。このことは、  
患者のみならず、肝臓専門医以外の臨床医に  
も啓蒙活動を行っていかねばならない  
と思われる。

## E．結論

2016年10月31日までに当院で導入した  
DAA治療症例について検討した。

現時点でのSVR12はDCV/ASVのSVR12  
は91.5%（54/59）、LDV/SOFは100%（62/62）、  
SOF/RBVは95.5%（42/44）と良好な成績で  
あった。

DAA治療終了後に肝発癌が確認された症  
例は2例で、DCV/ASV投与例、高齢男性、肝  
硬変症例、うち1例は肝細胞癌の手術歴があ  
る症例であった。HCCの高危険群では、HCV  
排除後も特に厳重なfollowが必要である。

## F．研究発表

なし。

## G．知的財産権の出願・登録状況

なし。