

野々木理子 合田 萌夏 中野 彩佳 今倉 佳代 田口 愛弓 鶴飼 俊輔
 武原 正典 辻 真一郎 山本 英司 桑山 泰治 原田 英嗣 佐藤 幸一

徳島赤十字病院 消化器内科

要 旨

2014年にインターフェロンを使用しない直接型抗ウイルス薬（DAA）が登場し、現在ではC型慢性肝炎に対する治療の第一選択となっている。当院では2014年10月から2020年9月に当院でのべ331例に対してDAA治療を行った。男性154例、女性177例、年齢は18～88歳（平均67.9歳）、ゲノタイプ1型が213例、2型が118例、慢性肝炎が263例で肝硬変が68例である。使用した薬剤はダクラタスビル+アスナプレビル70例、ソホスブビル+リバビリン80例、ソホスブビル/レジパスビル53例、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル15例、エルバスビル+グラゾプレビル39例、グレカプレビル/ピブレンタスビル71例、ソホスブビル/ベルパタスビル3例である。C型肝炎ウイルス（HCV）の排除に成功した症例が318例中308例、ウイルス持続陰性化（SVR）率はITT解析で96.7%であった。副作用や自己都合等の理由で治療を中止した症例は13例であったが、うち10例はSVRとなった。経過観察期間も含め4例が死亡したが、いずれも原疾患や治療に関連しない原因によるものであった。SVR後に肝細胞癌が18例に発症した。DAA治療は効果が高く、高齢者や合併症のある症例でも忍容性が良い。HCV排除後も発癌抑制効果は完全ではないため、SVR後も注意深い経過観察が必要である。

キーワード：C型慢性肝炎，DAA治療，SVR

はじめに

日本におけるC型肝炎ウイルス（HCV）キャリアは98～158万人と推定されており、未だにわが国での肝硬変、肝細胞癌（HCC）の主な原因である¹⁾。HCVに対する抗ウイルス治療は1992年よりインターフェロン製剤（IFN）を用いて行われ、当初はウイルス排除（SVR:sustained virologic response）に成功するのは10%にも満たない状態であったが、2004年に長時間作用型のPEG-IFNとリバビリンの併用療法が導入され、SVR率は50%まで改善した。さらに2011年に直接作用型抗ウイルス薬（DAA:direct acting antivirals）が発売された（表1）。DAAはHCVの非構造領域であるNS3/4A、NS5A、NS5B領域を標的とした薬剤である。2014年9月に最初のIFNを使用しないDAA治療であるダクラタスビル（DCV）、アスナプレビル（ASV）が登場し、その後数々の治療薬が開発され（図1）、今では100%に

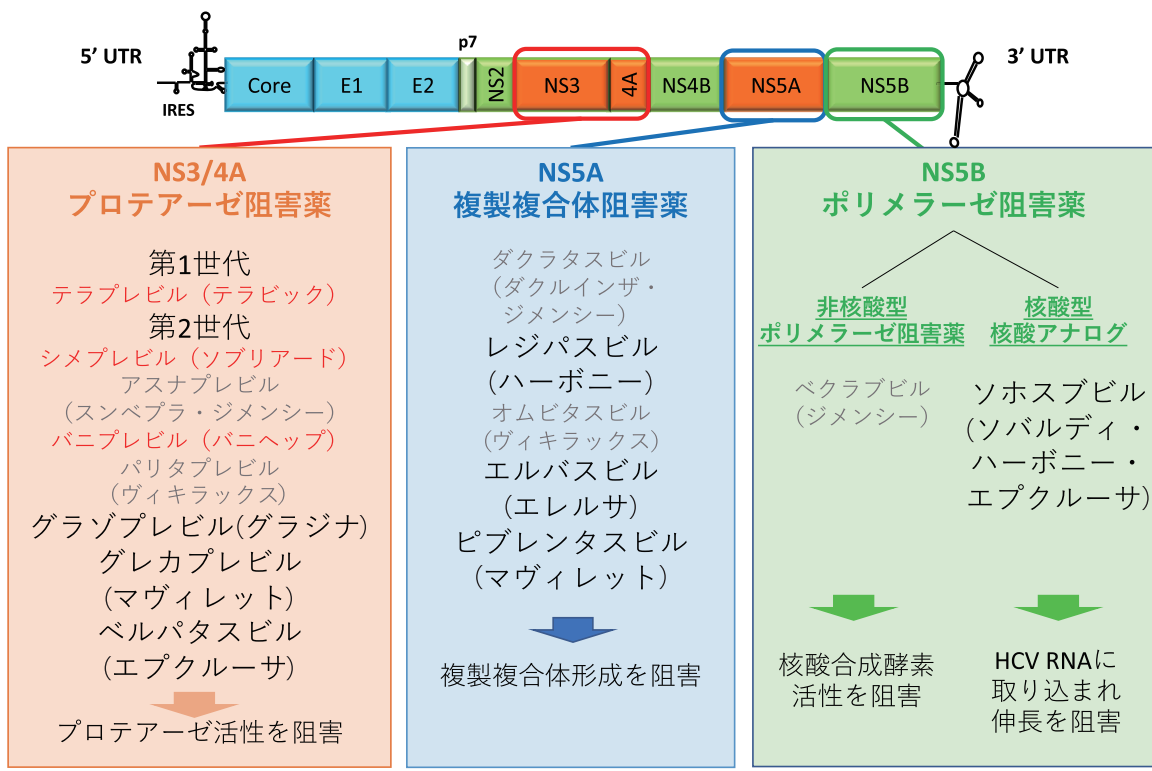
近いSVR率が得られるという進化を遂げた²⁾。DAA治療は、これまでのIFNを使用した治療と異なり、副作用が少なく忍容性が良いこと、合併症があっても治療できることなどから、治療対象が格段に広がり、安全に治療ができるようになった。当院でもこれまで300例を超える患者に治療を行っており、治療成績をまとめて報告する。

対象および方法

2014年10月から2020年9月の間、当院でDAA治療を行ったC型肝炎及び肝硬変患者、のべ331例を対象とした。使用する薬剤は、治療開始当時のガイドラインに沿って薬剤耐性遺伝子変異や合併症などを考慮して選択し、治療終了後12週（DCV+ASVのみ24週）以降にSVRを確認できた症例を治療成功とした。SVR後も定期的に血液検査やCT、MRI等の画像検査を行った。

表1 日本におけるC型慢性肝炎治療の歴史 (DAA登場後)

(2011年)	テラビック (テラプレビル) + ペグインターフェロン + リバビリン 1型, 2014年2型
(2013年)	ソブリアード (シメプレビル) + ペグインターフェロン + リバビリン 1型
(2014年)	ダクルインザ + スンペプラ (ダクラタスビル + アスナプレビル) 1型 バニヘップ (バニプレビル) + ペグインターフェロン + リバビリン 1型
(2015年)	ソバルディ + リバビリン (ソホスブビル + リバビリン) 2型 ハーボニー (ソホスブビル/レジパスビル) 1型, 2型 ヴィキラックス (オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル) 1型, 2型は+リバビリン
(2016年)	エレルサ + グラジナ (エルバスビル + グラゾプレビル) 1型
(2017年)	ジメンシー (ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル) 1型 マヴィレット (グレカプレビル/ピブレンタスビル) 1~6型
(2019年)	エプクルーサ (ソホスブビル/ベルパタスビル) 1~6型 非代償性肝硬変



小文字：発売終了, 赤文字：IFN併用

図1 DAAの分類と作用機序

結 果

治療を行ったのべ331例の概要を表2に示した。男性154例，女性177例，年齢は18～88歳で平均67.9±10.6（平均±標準偏差）歳であった。ゲノタイプは1型が213例，2型が118例，平均ウイルス量は5.97±0.80 LogIU/mlで，慢性肝炎が263例，肝硬変が68例（うち非代償性肝硬変3例）である。これまでに抗ウイルス療法を行った既往がある症例が242例で，ほとんどがIFNベースの治療である。治療前にすでに肝細胞癌を発症，治療歴のある患者は19例であった。

薬剤別の症例数は，ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）70例（全例ゲノタイプ1型），ソホスブビル（SOF）+リバビリン（RBV）80例（全例ゲノタイプ2型），ソホスブビル（SOF）/レジパスビル（LDV）53例（ゲノタイプ1型1例，2型52例），オム

ビタスビル（OMV）/パリタプレビル（PTV）/リトナビル（rt）15例（全例ゲノタイプ1型），エルバスビル（EBR）+グラゾプレビル（GZR）39例（全例ゲノタイプ1型），グレカプレビル（GLE）/ピブレンタスビル（PIB）71例（ゲノタイプ1型35例，2型36例），ソホスブビル（SOF）/ベルパタスビル（VEL）3例（ゲノタイプ1型2例，2型1例）である。前治療歴がある症例は89例で，ほとんどが従来のIFNベースの治療であるが，DAA併用PEG-IFN治療の1例と，IFNフリーDAA治療でウイルス排除に至らなかった2次治療症例6例（DCV+ASV不成功4例，EBR+GZR不成功1例，SOF+RBV副作用中止1例）が含まれている。ほとんどの症例はDAAが発売されて3年で治療しており，2015年，2016年にそれぞれ年間98例とピークを迎え，その後は徐々に症例数は減ってきている（図2）。治療時点でのガイドラインに沿って

表2 DAA治療症例の背景

	ダクラタスビル アスナプレビル	ソホスブビル リバビリン	ソホスブビル レジパスビル	オムビタスビル パリタプレビル	エルバスビル グラゾプレビル	グレカプレビル ピブレンタスビル	ソホスブビル ベルパタスビル
治療人数	70人 (男30：女40)	80人 (男37：女43)	53人 (男23：女30)	15人 (男6：女9)	39人 (男23：女16)	71人 (男34：女37)	3人 (男1：女2)
年齢 (平均年齢)	32-87歳 (70.4歳)	35-84歳 (64.9歳)	38-86歳 (66.6歳)	39-84歳 (70.2歳)	43-85歳 (69.2歳)	18-88歳 (68.0歳)	74-80歳 (77歳)
HCV-RNA量 Log copy/ml	4.0-7.3 (5.91)	3.4-7.3 (5.97)	3.9-6.9 (6.01)	5.0-7.7 (5.99)	2.7-7.2 (5.94)	3.7-7.4 (6.03)	5.4-6.3 (5.70)
ゲノタイプ	1型 70人	2型 80人	1型 52人 2型 1人	1型 15人	1型 39人	1型 35人 2型 36人	1型 2人 2型 1人
前治療歴	あり 20人 なし 50人	あり 22人 なし 58人	あり 21人 なし 32人	あり 8人 なし 7人	あり 2人 なし 37人	あり 16 なし 55	あり 0人 なし 3人
背景肝	慢性肝炎 57 肝硬変 13	慢性肝炎 72 肝硬変 8	慢性肝炎 43 肝硬変 10	慢性肝炎 11 肝硬変 4	慢性肝炎 32 肝硬変 7	慢性肝炎 49 肝硬変 22	非代償性肝硬変 3
肝細胞癌の 既往	5	0	4	1	4	4	1

治療薬剤を選択していたが、当院では高齢で心疾患や腎疾患を合併している症例が多く、腎機能低下例に使用できないSOFを使用したレジメンが他施設に比べて少ない傾向がある。年代別に見ると罹患率の高い高齢者で症例数が多いが、IFN治療の対象にはとても考えられなかった80歳代でも治療できていた(図3)。

治療を完遂した症例は全体の96.0%にあたる318例で、副作用や自己都合などの理由で治療を中止した症例は13例であった(表3)。副作用は使用した薬剤により異なるが、そのほとんどが対応可能な軽微なものであった。治療中止の理由は副作用が10例で、その内訳は肝障害4例、腎障害2例、ネフロー

ゼ症候群1例、間質性肺炎1例、薬疹1例、肝性脳症1例であった。その他、胃癌発見により自己中断した1例、他疾患による死亡2例がある。死亡した2例を除くと11例中9例がSVRとなった。

治療終了後12週(DCV+ASVのみ24週)が経過し効果判定が可能な症例は318例で、このうち308例がSVRとなり、ITT解析にてSVR率は96.7%であった。薬剤別の治療成績はDCV+ASV 94.3%(66例/70例)、SOF+RBV 96.3%(77例/80例)、SOF/LDV 98.1%(52例/53例)、OMV/PTV/rt 93.3%(14例/15例)、EBR+GZP 97.4%(38例/39例)、GLE+PIB 100%(58例/58例)、SOF/VEL 100%(3例/3例)

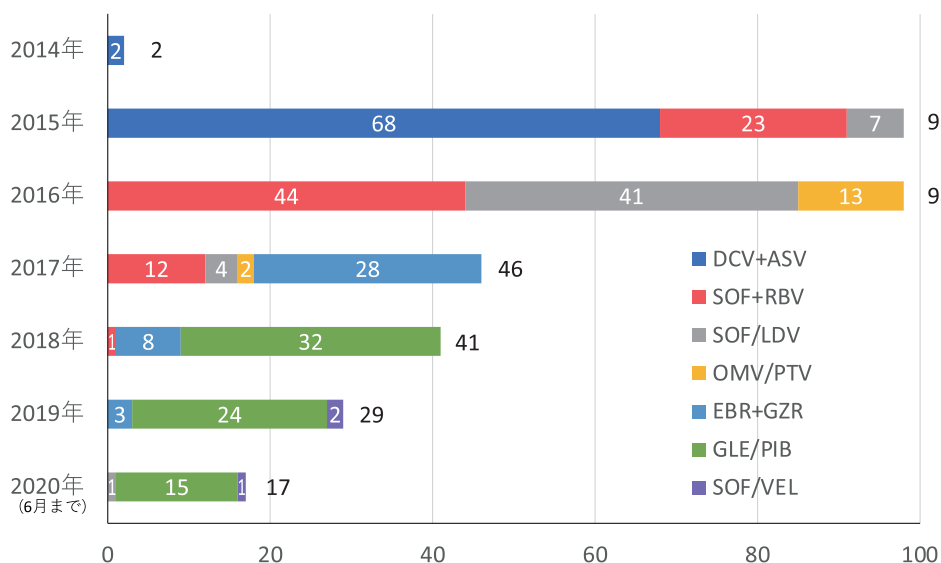


図2 年度別・薬剤別治療症例数

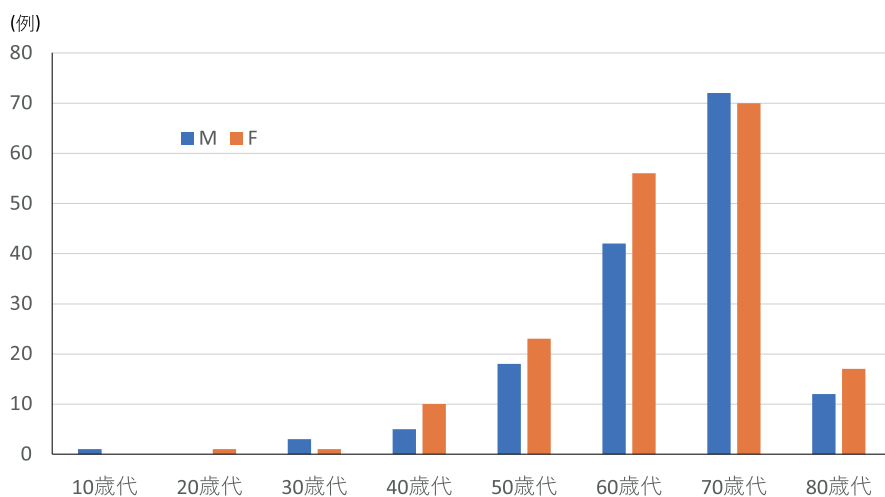


図3 年代別治療症例数

であった（図4）。治療完遂後、ウイルスが再燃した症例は5例で、4例がDCV+ASV、1例がEBR+GZRにて治療していた（表4）。DCV+ASVは薬剤耐性変異ウイルスの場合には治療効果が低下することが示されており、DCVの耐性変異としてNS5A領域のL31, Y93, ASVの耐性変異としてNS3A領域のD168のアミノ酸変異が関係している。国内第III相試験³⁾

においては治療前にいずれかの変異を認めた症例ではSVR率が33～50%であり、今回DCV+ASVで再燃した4例はすべて耐性変異ウイルスが検出されている症例であった。これらの症例は、年齢や合併症などから患者側から強い要望があり、次世代薬を待つことなく治療した症例である。またEBR+GZRで再燃した症例については、薬剤耐性変異もなく服薬コンプライ

表3 DAA治療中止症例

年齢	性別	治療薬	前治療歴	背景肝	遺伝子型	投与期間	中止の理由	転帰
70	F	DCV+ASV	なし	CH	1	19週	肝性脳症	SVR
76	M	DCV+ASV	なし	CH	1	15週	副作用（肝障害）	SVR
80	F	DCV+ASV	なし	CH	1	4週	副作用（肝障害）	SVR
76	M	DCV+ASV	なし	CH	1	21週	副作用（ネフローゼ症候群）	SVR
75	F	DCV+ASV	あり	CH	1	3週	副作用（肝障害）	SVR
81	F	DCV+ASV	なし	CH	1	7週	副作用（肝障害）	SVR
60	F	SOF+RBV	あり	CH	2	5日	副作用（薬疹）	中止
68	M	SOF+RBV	なし	CH	2	2週	火事にて死亡	死亡
66	M	SOF+RBV	なし	CH	2	6週	副作用（腎機能悪化）	SVR
66	M	SOF/LDV	なし	CH	1	10週	副作用（腎機能悪化）	SVR
78	M	SOF/LDV	なし	CH	1	11週	入浴中の突然死	死亡
78	M	OMV/PTV	なし	CH	1	11週	自己中断（胃体部癌発症）	SVR
68	F	OMV/PTV	あり	CH	1	4週	副作用（全身浮腫、間質性肺炎）	SVR

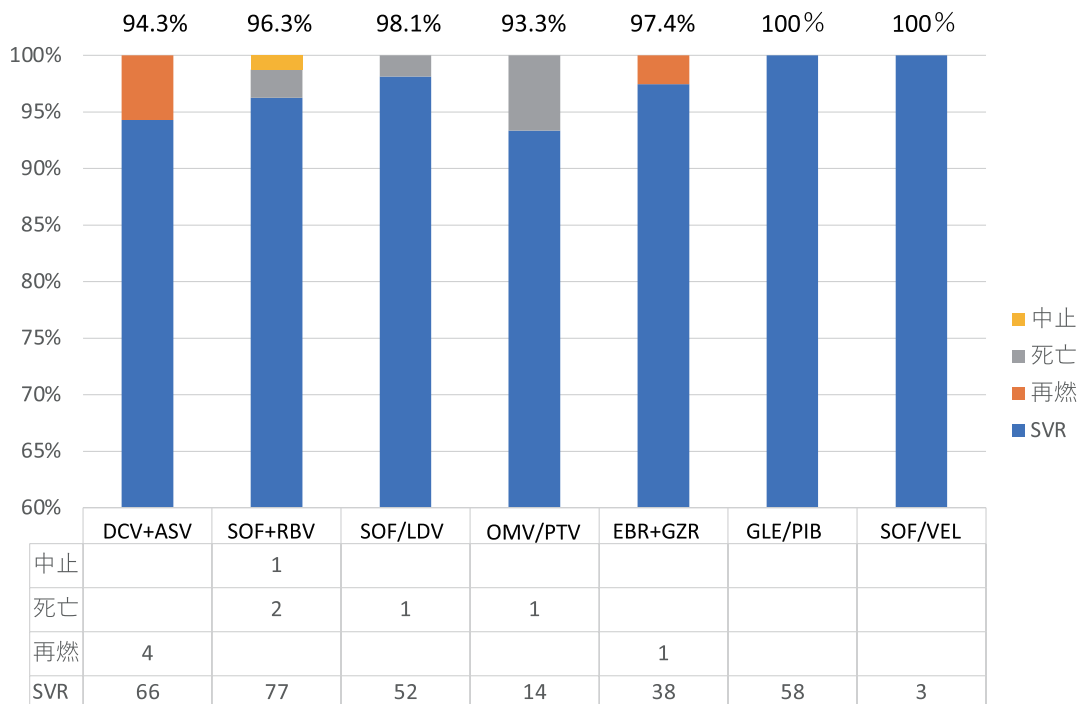


図4 全症例の薬剤別治療成績

アンスも良好で、再燃の原因が不明である。再燃後はすべての症例でL31とY93の二重耐性となったが、多剤耐性変異として知られるdel32は検出されなかった。後にDCV+ASV 2例とEBR+GZRの症例がGLE/PIBにて再治療を行い、DCV+ASV 2例はSVRに到達、EBR+GZRは現在SVR6である。

経過観察期間中に2例が死亡したが、尿管癌術後

合併症と入浴中の突然死で、どちらも肝疾患関連死ではなかった。

治療後に肝細胞癌が発症した症例は16例あり、初回DCV+ASV治療でnon-SVRとなり、GLE/PIB再治療を受けた2症例が含まれていた（表5）。8例は治療前に肝細胞癌の治療歴があったが、残りの8例は新規発症であった。背景肝は慢性肝炎が8例、肝

表4 治療完遂後の再燃症例

年齢	性別	遺伝子型	背景肝	ウイルス量	治療薬剤	前治療	治療効果	L31変異		Y93変異		二次治療
								治療前	治療後	治療前	治療後	
66	M	1	CH	6.6	DCV+ASV	あり	再燃	野生型	野生型	変異型	変異型	GLE+PIBでSVR
73	M	1	CH	6.6	DCV+ASV	なし	再燃	野生型	野生型	変異型	変異型	
78	F	1	CH	6.4	DCV+ASV	なし	再燃	野生型	変異型	変異型	変異型	
73	M	1	LC	6.4	DCV+ASV	あり	再燃	野生型	変異型	変異型	変異型	
63	F	1	CH	7.1	EBR+GZR	なし	再燃	野生型	変異型	変異型	変異型	GLE+PIB再治療

表5 DAA治療後HCCを発症した症例

年齢	性別	背景肝	遺伝子型	HCC既往	治療薬	DAA治療からHCC発症の期間（月）	治療終了時AFP
67	F	LC	1	なし	DCV+ASV	33	4.90
78 (82)	F	CH	1	あり	DCV+ASV再燃→GLE/PIB	44 (初回後)	3.92
73 (76)	M	LC	1	なし	DCV+ASV再燃→GLE/PIB	23 (初回後)	3.85
71	F	CH	1	あり	DCV+ASV	28	6.96
72	M	LC	1	なし	DCV+ASV	38, 45	9.82
80	M	CH	2	なし	SOF+RBV	51	6.45
75	F	CH	1	なし	SOF/LDV	36	9.62
76	M	LC	1	あり	OMV/PTV/rt	7, 25	7.86
74	F	LC	1	なし	OMV/PTV/rt	36	4.73
68	M	LC	1	あり	EBR+GZR	25	15.95
58	F	CH	1	なし	EBR+GZR	6	-
85	M	CH	1	あり	EBR+GZR	6	8.12
68	M	CH	2	なし	GLE/PIB	18	2.33
85	F	CH	2	あり	GLE/PIB	2	15.35
71	M	LC	1	あり	GLE/PIB	8	-
77	F	LC	2	あり	SOF/VEL	2	2.45

硬変が8例であった。治療後発癌症例の平均年齢は74.0歳で、全患者の平均67.9歳よりも明らかに高齢であった。DAA治療終了から発癌までの期間は、2か月から51か月と差がみられた。治療終了時のAFP値が6.0ng/mlを超えるとHCC発症のリスクが高いと報告されているが⁴⁾、当院での症例ではAFPは測定されていた14例中8例が6.0ng/ml以上であった。

考 察

C型慢性肝炎患者に対するDAA治療は、保険適応後まだ6年にもかかわらず初期に爆発的な広がりをみせ、すでに治療自体は終息しかかっている。当院に通院中の患者のうち、現在、治療の適応があると判断できる症例のほとんどが既に治療を終えている。初期にはIFNが使用できなかった高齢者やIFN治療でnon-SVRであった症例が多かったが、最近では若年の新規に診断された症例が増えてきている。

当院での治療効果は、どの薬剤でもほぼ治験時やその後、諸施設より発表されたSVRに匹敵している。当院では全国平均に比べて高齢の症例に対して治療を行っている割合が高く、合併症に特に注意して、安全に治療を完遂できることを念頭に置いて薬剤の選択を行ってきた。また、初期に薬剤耐性変異をもつ症例やDCV+ASVで治療失敗した症例に対して、拙速に治療を行わず十分に効果が期待できる薬剤が発売されてから治療を行ったことで治療失敗を回避できたと考えている。

C型慢性肝炎は肝細胞癌発症の大きなリスク因子であるが、IFN治療によりHCC発癌リスクが低下するものの、SVRを達成しても発癌がみられることがこれまでも報告されてきた。そのため、定期的な肝臓サーベイランスが必要である。DAA治療でもSVRを達成すると発癌リスクが低下することが報告されてきており、その効果はIFNに匹敵するのではないかと考えられている。しかし、DAA治療はIFN治療に比べて高齢で線維化の進行した症例に治療をしていることが多く、その分発癌は多くみられるのではないかと懸念されている。SVR後の発癌リスクとして高齢、肝線維化、糖尿病、アルコールなどが挙げられており、バイオマーカーとしてはAFP値のほかにM2BPGiが知られている。現在、ウイルスが排除されただけで治療が終了するわけではなく、肝細胞癌が発

症しないかは定期的な検査が必要であることを治療前には必ず説明しているが、治療終了時にはこれで病院を受診しなくてよくなると発言する患者が多い。特に今年にはCOVID-19感染による受診控えが起きており、通院を自己中断している患者が散見される。特にアルコール多飲患者に通院を自己中断する例が多いように思われる。治療と同時に肝臓サーベイランスの重要性を繰り返し説く必要があると思われる。

おわりに

当院におけるC型慢性肝炎に対するDAA治療のSVR率は96.7%と高率であった。今後、肝細胞癌の発症について定期的な観察を行うとともに、検査の必要性についての啓蒙が重要である。依然、HCV感染に気付いていない場合や、知っていても放置している潜在的C型慢性肝炎患者は多く、そのような患者に対する受診勧奨も重要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, et al: Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 2011; 54: 185-95
- 2) 日本肝臓学会: C型肝炎治療ガイドライン (第8版) 2020年7月 [internet]. https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c [accessd 2020-12-8]
- 3) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-91
- 4) Asahi Y, Tsuchiyama K, Nisimura T, et al: α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 58: 1253-62

Results of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in our hospital

Michiko NONOGI, Moeka GODA, Ayaka NAKANO, Kayo IMAKURA, Ayumi TAGUCHI
Shunsuke UGAI, Masanori TAKEHARA, Shinichiro TSUJI, Eiji YAMAMOTO
Yasuharu KUWAYAMA, Eiji HARADA, Koichi SATO

Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

Interferon-free direct-acting antivirals (DAAs) were introduced to the market in 2014. Currently, DAAs are used as the first-line therapy for chronic hepatitis C. In our hospital, we treated a total of 331 patients (154 men and 177 women) with DAAs from October 2014 to September 2020. The patients were aged between 18 and 88 years (mean, 67.9 years). In terms of genotypes, 213 patients had hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection and 118 had HCV genotype 2 infection. In total, 263 patients had chronic hepatitis and 68 had cirrhosis. The drugs used were as follows; daclatasvir+asunaprevir, 70 patients; sofosbuvir+ribavirin, 80 patients; sofosbuvir/ledipasvir, 53 patients; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, 15 patients; elbasvir+grazoprevir, 39 patients; glecaprevir/pibrentasvir, 71 patients; and sofosbuvir/velpatasvir, 3 patients. Elimination of HCV was successful in 308 of 318 patients, and the sustained virological response (SVR) based on intention-to-treat analysis was 96.7%. Thirteen patients withdrew from the treatment because of adverse reactions and personal reasons; 10 of them attained SVR. Four patients died during the treatment and follow-up periods; however, none of the deaths were related to the primary disease or treatment. Hepatocellular carcinoma developed in 18 patients after SVR. In summary, DAA treatment is highly effective and exhibits good tolerability in elderly patients and patients with complications. However, carcinogenesis is not necessarily completely inhibited after the elimination of HCV; therefore, careful follow-up is needed even after SVR is attained.

Key words: chronic hepatitis C, DAA treatment, SVR

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 26 : 29-36, 2021
