

「肝臓内科レター第69号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

空高くすがすがしい季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、C型肝炎の経口抗ウイルス薬 DAA 治療に関する、今までの飯塚病院肝臓内科からの研究発表について述べておきたいと思えます。

＜飯塚病院肝臓内科のC型肝炎の経口抗ウイルス薬DAA治療に関する学会報告＞

飯塚病院肝臓内科からの経口抗HCV薬治療関連の主な学会報告

第51回肝臓学会総会（2015.05.21-2015.05.22 ホテル日航熊本 熊本市）

DAA導入患者の背景による治療対象の考察

矢田雅佳、本村健太、合谷 孟、戸上 公彦、千住猛士、増本 陽秀

第23回日本消化器関連学会週間（2015.10.08-2015.10.11 グランドプリンス新高輪 東京都港区）

高齢(70歳以上)慢性HCV感染患者に対するDaclatasvir+Asunaprevirの有用性

矢田雅佳、合谷 孟、戸上 公彦、千住猛士、中牟田 誠、増本 陽秀、本村健太

第52回日本肝臓学会総会（2016.05.19-2016.05.20 ホテルニューオータニ幕張 千葉市）

腎機能低下例に対するDaclatasvir + Asunaprevir併用療法の安全性と有効性

宮崎将之、田中紘介、千住猛士、矢田雅佳、本村健太、増本陽秀

第20回日本肝臓学会大会（2016.11.03-2016.11.06 神戸コンベンションセンター 神戸市）

ジェノタイプ2型HCVに対するDAA治療の現状と問題点

矢田雅佳、正月泰士、宮崎将之、千住猛士、増本陽秀、本村健太

第59回日本消化器病学会大会（2017.10.12-2017.10.15 福岡国際会議場 福岡市）

DAA Failureに対するDAA再治療の現状と課題

矢田雅佳、田中紘介、宮崎将之、本村健太、増本陽秀

第22回日本肝臓学会大会（2018.11.01-2018.11.04 神戸コンベンションセンター 神戸市）

DAAによるC型肝炎ウイルス排除後の長期発癌予測因子の解析

矢田雅佳、宮崎将之、田中紘介、増本陽秀、本村健太

COVID-19の蔓延にともなって、多数の参加者が会場に集う学術集會が行われないう異常な状況が続いています。Webで行われる学会・研究会等もありますが、人が集っている会場の雰囲気とは全く異なるので、なかなか集中して演題を聴く気になれないのが正直なところではあります。これが new normal として定着していくのでしょうか。

さて、前号でも述べましたが、ほんの少し前までの肝臓関連の学会・研究会では、C型肝炎に関する研究は常に大きく取り扱われており、インターフェロン治療から経口抗ウイルス薬 DAA 治療の時代（インターフェロンフリー時代）になっても治療例の集計

報告は数多く発表されてきました。飯塚病院肝臓内科からも、2015年以降で合計20回以上、DAA治療に関連した演題の学会・研究会発表をおこなっていました。主要な国内学会の発表を表示すると上の6つになります。

＜遺伝子型1型のC型肝炎に対するダクラタスビル・アスナプレビル療法＞

2014年9月に遺伝子型1型のC型肝炎ウイルス(HCV)除去薬である、ダクラタスビル(NS5A阻害剤)・アスナプレビル(第二世代プロテアーゼ阻害剤)が登場しました。この治療の登場はわれわれにはとてもインパクトの

ペグインターフェロン・リバビリン・プロテアーゼ阻害剤(PEG3剤)とダクラタスビル・アスナプレビル(DCV・ASV)の症例概要

	PEG3剤 (89例)	DCV・ASV (180例)
年齢	61.6±8.9	71.1±8.4
男:女	47:42	78:102
肝硬変	28.1%	47.2%
肝癌の既往	15.7%	27.8%

飯塚病院肝臓内科

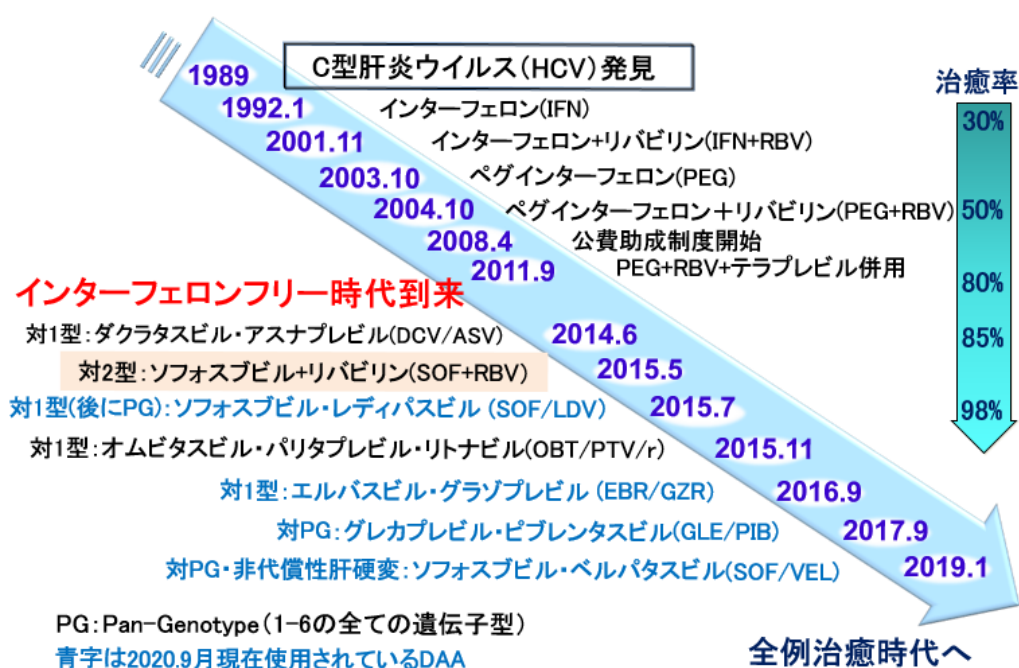
大きなものでした。左の表にインターフェロン時代最後の3剤併用療法を受けた症例との比較を示しますが、高齢者や合併疾患でインターフェロンを含む治療が導入できなかった、言わば「インターフェロンの壁」にはばまれた人や、インターフェロンを含む治療が奏功しなかった人などを幅広く救済することができるようになったのです。ただし、この治療法はウイルス除去成功率が90%弱で、1割くらいの除去失敗を生じるため、肝臓専門医の中にはウイルスの耐性化を懸念して安易な投与に対する慎重論が根強くありました。「モンスターウイルスが出来

てしまうから慎重に投与すべき」という説です。学会でも論争が続きましたが、結局その後の新薬による再治療・再々治療でほとんどの症例はウイルス除去に成功していき論争は自然と収まっていきました。飯塚病院肝臓内科は当初から積極導入派で、症例数が全国的にも多かったため、集計結果を国内・海外の学会に発表していきましたが、論文化には至りませんでした。

<遺伝子型 2 型の C 型肝炎に対するソフォスブビル・リバビリン療法>

遺伝子型 1 型に対するダクラタスビル・アスナプレビルが登場から約 1 年遅れて、遺伝子型 2 型の C 型肝炎に対して、リバビリンとの併用で使用する新薬ソフォスブビルが登場しました。ソフォスブビルは、ウラシル (U) に似た構造の核酸アナログで、HCV の遺伝子 (RNA) を複製する RNA ポリメラーゼ (NS5B) によって、合成中の HCV-RNA 鎖に取り込まれることで RNA の伸長を止める chain terminator として働きます。耐性化が生じにくいことが知られており、同じ作用機序の薬が開発されなかった (できなかった) ため、今後も重要な薬として残っていくと考えられています。

C型肝炎治療の進歩



<ソフォスブビル・リバビリン療法に関する飯塚病院肝臓内科の臨床研究>

2015 年 11 月から 2017 年 1 月に遺伝子型 2 型の C 型肝炎でソフォスブビル・リバビリン併用療法を導入した 182 症例 (男性 122 人、女性 60 人、平均年齢+SD 60.1±12.1 歳、年齢範囲 17-84 歳) を登録し、治療効果 (ウイルス除去に成功したかどうか) と臨床データの間関係をロジスティック回帰分析によって調べました。登録症例中、肝硬変は 29.0%、肝細胞癌の治療歴は 17.3%の症例にありました。また、25.6%の症例は以前にインターフェロンを含む治療を受けていました。ソフォスブビル・リバビリン併用療法の導入後、4 名が治療を中止し、数名がリバビリンによる貧血もしくは疲労のためにリバビリンを減量していました。ちなみに、日本人はリバビリンによる貧血が比較的多く、これは ITPA という遺伝子の一塩基多型 SNP の変異 (SNP 番号 1127354 の塩基が CC でなくなる) によるものであることがわかっています (Gastroenterology 139;1190-1197:2010)。

治療終了後 12 週でのウイルスの持続陰性化 (SVR12) は治療企図解析 (ITT 解析: 治療を企図した症例すべてを含める解析) では 87.9% (160/182 例)、per protocol (効果判定までを予定どおり施行できた症例) では 94.1% (159/169 例) でした。インターフェロン治療同様、ソフォスブビル・リバビリン併用療法終了後にドロップアウトして効果判定ができないコンプライアンス不良例が目立つのは C 型肝炎蔓延の一部の背景を示しています。

ウイルス除去ができなかった要因について多変量解析を行ってみると、肝細胞癌の治療歴があることと、インターフェロンを含む治療を受けたことがあることが、ソフォスブビル・リバビリン療法の有効性を低下させる独立した因子として示されました（下表）。

ソフォスブビル・リバビリン療法の治療結果に関与する因子の解析(per protocol)

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
70歳以上	2.61	0.70-9.82	0.1494			
男性	4.76	0.85-88.89	0.0781			
インターフェロン歴	5.12	1.39-20.98	0.0147 [#]	7.05	1.65-36.08	0.0084 [#]
肝硬変	6.72	1.78-32.29	0.0048 [#]	2.13	0.31-14.34	0.4315 [#]
Fib-4 index > 3.25	2.11	0.58-8.54	0.2546			
肝細胞癌の治療歴	8.87	2.36-37.04	0.0015 [#]	7.67	1.30-60.30	0.0233 [#]
IL28B-SNP, non TT	1.21	0.17-5.55	0.8214			
ITPA-SNP, non CC	0.45	0.02-2.63	0.4177			
HCV遺伝子型2A	2.78	0.67-18.84	0.1687			
HCV-RNA>6logIU/ml	1.53	0.41-7.31	0.5487			
リバビリン減量	2.29	0.47-8.89	0.2757			
4週でHCV-RNA陰性	0.86	0.22-4.15	0.8401			

WJG 24: 1478-1485, 2018をもとに作成

この解析結果についての考察として、①「肝細胞癌の治療歴」については、我々のウイルス除去失敗例では1年以内の再発率が高い傾向があったこと、文献的に肝細胞癌の存在がDAAの治療効果を悪化させるという報告（J Hepatol 66;1173-1181:2017）があるため、治療導入前の画像検査で検出できなかった肝細胞癌があったのではないかと、②「インターフェロン治療歴」に関しては、単変量解析では「肝硬変」でも有意差が出ていたので、遺伝子型2型では比較的奏功しやすいはずのインターフェロンを含む治療が奏功しなかった要因が肝硬変だった可能性がある、などとしています。

統計に詳しい先生方は、この多変量解析の難点にお気づきかもしれませんが、ともあれ、筑豊地区では遺伝子型2型が半数近くを占めるという全国でも稀な状況があり、ソフォスブビル・リバビリン併用療法の対象患者が多かったため、単一施設として筑豊発の臨床研究の論文発表を行うことができました（筆頭著者 矢田雅佳 WJG 24;1478-1485:2018）。貴重な患者さんをご紹介いただき先生方のおかげであり、改めて深く感謝申し上げます。

次号ではC型肝炎ウイルス除去後の発癌リスクについて述べたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
田中 紘介		●	○/●	●	
栗野 哲史	○		●		●
森田 祐輔	●				○/● (10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間（○初診・●再診） 8:00~11:00

