

## &lt;短 報&gt;

## 実臨床における Genotype 2 の C 型慢性肝疾患に対する ソホスブビル・リバビリン併用療法の治療成績 ～神奈川県基幹病院による多施設共同研究～

池田 裕喜<sup>1)</sup> 野崎 昭人<sup>2)</sup> 清水 弘仁<sup>3)</sup> 井上 和明<sup>4)</sup> 服部 伸洋<sup>1)</sup>  
 平石 哲也<sup>5)</sup> 石井 俊哉<sup>6)</sup> 山田 典栄<sup>7)</sup> 加藤 孝宣<sup>8)</sup> 重福 隆太<sup>1)</sup>  
 松永光太郎<sup>1)</sup> 松本 伸行<sup>1)</sup> 岩瀨 省吾<sup>3)</sup> 鈴木 通博<sup>5)</sup> 伊東 文生<sup>1)</sup>  
 渡邊 綱正<sup>1)\*</sup> 奥瀬 千晃<sup>5)</sup> 田中 克明<sup>2)</sup>

**緒言：**2015年5月 genotype 2 の C 型慢性肝疾患に対する本邦初のインターフェロン (interferon : IFN) フリー治療として核酸型 NS5B 阻害薬であるソホスブビル (sofosbuvir : SOF) とリバビリン (ribavirin : RBV) との併用療法が使用可能となり、本邦のガイドラインで第一選択薬に位置付けられている<sup>1)</sup>。SOF・RBV 併用療法は本邦の治験で 97% と高い治療成績および良好な耐容性が示されたが<sup>2)</sup>、実臨床においても、治験同様の成績を得られるのかは明らかでない。我々は、実臨床における SOF・RBV 併用療法の治療成績を明らかにすることを目的に、神奈川県基幹病院を中心とした多施設共同の前向き研究を行った。

**対象と方法：**2015年5月から9月の間に SOF・RBV 併用療法を導入した genotype 2 の C 型慢性肝疾患 153 例を対象とした。選択基準は 20 歳以上、6 カ月以上の HCV RNA 陽性例、Performance Status 0 または 1 の症例とした。除外基準は、hepatitis B virus ないしは human immunodeficiency virus に重複感染例、肝細胞癌症例 (既往は除く)、重度の腎機能障害 (estimated

glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) やコントロール困難な心疾患などの既往症例、非代償性肝硬変例とした。さらに、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ含有食品使用例は除外した。添付文書に準じ SOF 400 mg 1 日 1 回及び RBV 1 日 2 回 (体重に応じた投与量) を 12 週間経口投与した。一部の症例では、年齢や開始時ヘモグロビン値および腎機能などの患者背景を考慮し、RBV を減量して投与開始した。治療開始時、開始後 2 週、4 週、8 週、12 週時点で血液生化学検査を行い、HCV RNA 量は、治療開始時、開始後 4 週、8 週、12 週時点で測定した。線維化進展の指標として治療開始時の血液生化学検査より FIB-4 index (AST × 年齢 / [血小板 × √ALT]) を算出し、FIB-4 index 3.5 以上を高度線維化例とした<sup>3)</sup>。治療効果判定は、治療終了後 12 週時点で血中 HCV RNA 検出感度以下を sustained virological response 12 (SVR12) とした。また、治療不成功例に関しては、治療前の保存検体を用いて HCV genotype ならびに宿主遺伝子 *IL28B* 遺伝子多型 (rs8099917) を、また、ウイルス再出現後の保存検体を用いてダイレクト・シーケンス法により NS5B S282T 変異の有無を測定した。

統計学的解析は、連続変数では Mann Whitney U 検定を、カテゴリ変数では Fisher の正規確率検定を用いて SVR12 となった例と治療不成功例との 2 群間比較を行った。これら解析は Prism 5 for Windows Version 5.02 (Graph Pad Software 社) を用いて行った。尚、本研究は聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会の承認 (承認番号 3089) をはじめ、各施設の倫理委員会の承認を受けて行った。

- 1) 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科
- 2) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター
- 3) 湘南藤沢徳洲会病院 肝胆膵・消化器病センター
- 4) 昭和大学 藤が丘病院 消化器内科
- 5) 川崎市立多摩病院 消化器・肝臓内科
- 6) 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 消化器内科
- 7) 清川病院 内科・肝臓病研究センター
- 8) 国立感染症研究所 ウイルス第二部

\*Corresponding author: twatanab@marianna-u.ac.jp

<受付日 2016 年 3 月 31 日><採択日 2016 年 8 月 2 日>

**Table 1** Baseline characteristics and responses during and after Treatment

Characteristic	Overall (N = 153)
Age median (range), years	67 (23-90)
≥75 years, n (%)	35 (22.9)
Male sex, n (%)	79 (51.6)
Body weight median (range), kg	61 (35-110)
HCV RNA, log IU/mL	
Median (range), log IU/mL	6.2 (3.7-7.4)
≥800,000 IU/mL, n (%)	86 (56.2)
Hemoglobin median (range), g/dL	13.6 (9.4-17.0)
Platelets median (range), ×10 <sup>4</sup> /μL	16.7 (4.0-35.9)
ALT median (range), U/L	33 (10-367)
eGFR median (range), mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	72.1 (36.1-126.4)
FIB-4 median (range)	2.35 (0.56-19.41)
≥3.5, n (%)	49 (32.0)
Previous history of HCC, n (%)	6 (3.9)
Previous IFN-based treatment, n (%)	52 (34.0)
RBV adherence	
Redaction in starting dose, n (%)	44 (28.8)
Redaction in dose during treatment, n (%)	12 (7.8)
Response	
HCV RNA < LLOQ at week4, n/total (%)	123/142 (91.5)
SVR12, n (%)	144 (94.1)
On-treatment failure, n (%)	0 (0.0)
Relapse, n (%)	9 (5.9)

ALT, alanine aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon; LLOQ, lower limit of quantitation; RBV, ribavirin; SVR12, sustained virological response at 12 weeks after treatment.

結果：対象患者は年齢中央値が67歳で、75歳以上が22.9%を占めていた。男性が51.6%、高度線維化例が32.0%を占め、IFN治療歴を34.0%に認めた。RBV減量開始例は44例(28.8%)で、1例が至適投与量から400mg/日の減量で、その他43例は200mg/日の減量であった。また、治療中のヘモグロビン値低下により12例が治療期間中にRBV減量を行った。その他、grade3以上の有害事象は認めず、全例が治療完遂となった。治療中のウイルス動態は、91.5%の症例で治療開始後4週時点の血中HCV RNAが検出感度以下であり、治療終了時には全例が検出感度以下であった。全体のSVR12率は94.1% (144/153)で、治療不成功となった9例全例が再燃であった(Table 1)。治療不成功となった9例の詳細をTable 2に示す。HCV genotypeは2aが5例、2bが4例であり、HCV RNA量は8例が800,000 IU/mL以上の高ウイルス量<sup>4)</sup>であった。患者背景としては、9

例中8例が男性で、治療不成功例で有意に男性を多く認めた( $p=0.035$ )。宿主遺伝子*IL28B* 遺伝子多型(rs8099917)については、TTが4例、TGが4例、GGが1例であった。ウイルス再出現後にNS5B S282のSOFに対する薬剤耐性変異は1例も認めなかった。また、治療不成功例で治療開始時の血小板値が低値であったが( $p=0.026$ )、FIB-4 indexでは有意差を認めなかった。一方、RBV減量開始の有無によって、治療効果に差異は認めなかった。

考察：多施設前向き研究である本検討の患者背景は、年齢中央値が67歳と治験より約10歳高齢で高度線維化例も多く含まれていたが、そのSVR12率は94.1%と、治験の成績とほぼ同等であり、本邦における実臨床においてもSOF・RBV併用療法は高いSVR12率を示すことが確認された。一方、治験の有害事象報告は

**Table 2** Characteristics of the treatment-failure patients

HCV genotype	HCV RNA (Log IU/mL)	Age (years)	Sex	IL28B SNP (rs8099917)	Previous IFN-based treatment	Platelets ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	FIB-4 index	RBV dose reduction
2a	6.9	68	Male	TT	Yes	12.8	2.66	Yes
2a	6.3	61	Male	TT	No	4.5	11.57	Yes
2a	5.9	64	Male	TT	Yes	17.6	2.92	No
2a	6.8	58	Male	TG	Yes	9.3	4.34	No
2a	6.1	52	Male	TG	Yes	20.2	1.68	No
2b	7.1	60	Male	TT	Yes	17.9	1.40	No
2b	6.5	75	Female	TG	No	9.0	4.73	No
2b	6.2	44	Male	TG	No	13.7	8.40	No
2b	6.0	72	Male	GG	Yes	7.9	7.02	No

HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon; RBV, ribavirin; SNP, single nucleotide polymorphism.

大半がRBVに起因することが知られている。実臨床においてはヘモグロビン値の低い症例や低体重、腎機能の低下した高齢者が多く、したがって本検討では開始時からRBV投与量を減量した症例を多く認めたと考える。結果的にgrade 3以上の有害事象はなく全例が治療完遂となり、さらにRBV減量による治療効果への影響は認めなかった。

本検討では治療不成功例を9例認めたが、全例が治療終了後の再燃例であり、治療中のプレイクスルーは1例も認めなかった。SOFの薬剤耐性変異としてNS5B S282T変異が知られるが、これまでにgenotype 2の治療不成功例からS282T変異が検出された報告はSOF単独投与の1例のみであり<sup>5)</sup>、今回の検討においても治療不成功となった9例すべてにNS5B S282T変異は認めなかった。本邦の治験成績においても、薬剤耐性変異をはじめ治療成績に影響する要因は明らかとなっていない<sup>2)</sup>。また、治験では治療不成功5例中4例がHCV genotype 2aであったが、本検討の治療不成功例では一定の傾向は認めなかった。一方、最近ではSOF・RBV併用療法の治療効果にサイトカインなど宿主要因の関与を示唆する報告がある<sup>6)</sup>。本検討では治療不成功例に肝細胞癌の既往を有する症例は1例も認めず、男性と血小板低値が治療不成功の要因として挙げられた。更に、治療不成功例にはIL28B TG/GG例、IFN既治療例が多く含まれており、治療不成功の要因に関しては今後の検討が必要である。

**結論**：Genotype 2のC型慢性肝疾患に対するSOF・RBV併用療法は、高齢者を多く含む実臨床においても高い治療効果を得ることが可能である。

**索引用語**：HCV, ソホスブビル, Genotype 2

**文献**：1) Asahina Y, Izumi N, Kumada H, et al. *Hepatol Res* 2016; 46: 129—165 2) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. *J Viral Hepat* 2014; 21: 762—768 3) Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. *Hepatology* 2007; 46: 32—36 4) Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878—1887 5) Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 34—44 6) Carlin AF, Aristizabal P, Song Q, et al. *Hepatology* 2015; 62: 1047—1058

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 英文要旨

**Real-world effectiveness of sofosbuvir plus ribavirin  
in Japanese patients with genotype 2 HCV infection:  
a Kanagawa prospective, multicenter study**

Hiroki Ikeda<sup>1)</sup>, Akito Nozaki<sup>2)</sup>, Hirohito Shimizu<sup>3)</sup>,  
Kazuaki Inoue<sup>4)</sup>, Nobuhiro Hattori<sup>1)</sup>, Tetsuya Hiraishi<sup>5)</sup>,  
Toshiya Ishii<sup>6)</sup>, Norie Yamada<sup>7)</sup>, Takanobu Kato<sup>8)</sup>,  
Ryuta Shigefuku<sup>1)</sup>, Kotaro Matsunaga<sup>1)</sup>,  
Nobuyuki Matsumoto<sup>1)</sup>, Shogo Iwabuchi<sup>3)</sup>,  
Michihiro Suzuki<sup>5)</sup>, Fumio Itoh<sup>1)</sup>,  
Tsunamasa Watanabe<sup>1)\*</sup>, Chiaki Okuse<sup>5)</sup>,  
Katsuaki Tanaka<sup>2)</sup>

The aim of this study was to reveal the real-life effectiveness of sofosbuvir (SOF) with ribavirin (RBV) in Japanese patients with genotype 2 hepatitis C virus infection. A total of 153 patients were enrolled. The rates of SVR at 12 weeks after end of treatment were 94.1%. Of all 9 patients with treatment-failure were relapsers, and no breakthrough cases were observed. The starting RBV doses were reduced in 44 patients. However, RBV dose reduction has no impact on treatment outcome. Male and low-platelet counts were significantly higher in relapsed group than SVR12 group. Factors, which affect the outcome should be farther investigated. SOF plus RBV was found to be well-tolerated with high SVR rate in Japanese "real-life" cohort.

**Key words:** HCV, sofosbuvir, genotype 2

*Kanzo* 2016; 57: 561—564

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
- 2) Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center
- 3) Center of Hepato-Gastroenterology, Shonan Fujisawa Tokushukai Hospital
- 4) Division of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital
- 5) Division of Gastroenterology and Hepatology, Kawasaki Municipal Tama Hospital
- 6) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital
- 7) Department of Internal Medicine, Center for Liver Diseases, Kiyokawa Hospital
- 8) Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases

\*Corresponding author: twatanab@marianna-u.ac.jp