

## C型慢性肝炎に対するインターフェロンβ 2週間先行 アスナプレビル・ダクラタスビル 6週間治療の検討

内科 奥新 浩晃・山本 岳玄・中村進一郎・森井 和彦

キーワード：C型肝炎，アスナプレビル，ダクラタスビル，インターフェロンβ，短期治療

### 要旨

【目的】C型慢性肝炎患者に対する，インターフェロンβ 2週間先行アスナプレビル・ダクラタスビル 6週間投与の効果を検討した。

【方法】HCVアミノ酸L31，Y93が共に野生型（ダイレクトシーケンス法），かつY93H変異株が1%未満（サイクリーブ法）の患者を対象に，アスナプレビル・ダクラタスビル24週間投与（A群），インターフェロンβ 1日2回2週間後アスナプレビル・ダクラタスビル6週間投与（B群），どちらかを同意を得た患者に施行した。

【成績】67例に実施し，患者背景は男性49%，年齢70.0±8.4歳，血小板数13.7±5.7万/μL，ALT値60.9±31.5 IU/Lであった。A群59例のウイルス排除率は98%，B群8例では100%と，両群とも成績良好であった。HCV-RNA陰性化日数は，A群26.6±10.3日，B群20.5±6.6日（P=0.11，t検定），開始4週後のHCV-RNA陰性率は，A群78%，B群100%であった。

【考察】インターフェロンβでHCV増殖をほぼ停止させることで，アスナプレビル，ダクラタスビルが効率良く作用し，HCV排除が促進されたと考えられた。

【結論】薬剤耐性株が検出されない患者に対し，短期間投与方法が有効であった。

### I. 緒言

C型肝炎の治療は，HCVに直接作用する抗ウイルス薬（Direct-Acting Antivirals；

DAA）の登場により飛躍的に改善した。2014年にインターフェロン（IFN）を併用しないレジメとして，アスナプレビル・ダクラタスビル（ASV・DCV）が初めて上梓された<sup>1)</sup>。薬剤耐性変異株の影響を受けるものの治療効果は秀逸で，副作用はほとんどなく，少数で肝酵素上昇があるものの薬剤減量でコントロール可能と，使いやすい性質であった。その後変異株の影響を受けにくく，投与期間が8～12週間に更に短縮された薬剤が次々に上梓され<sup>2-3)</sup>，持続的ウイルス排除率（Sustained Virological Response rate, SVR rate）は95%以上で100%に近づいている。

一方我々はIFNフリーレジメの登場前に，IFNとDAAを各種併用した8～10週間投与により，SVR率90%を達成し学会報告（第51回日本肝臓学会総会，2015年）した。投与方法は，作用の強いIFNβ 1日2回投与を2週間先行し<sup>4-6)</sup>，その後HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤，ペグIFN，リバビリン6～8週間であった。ここでの知見はIFNβでHCVの増殖をほぼ停止させたうえでDAAを含む治療に移行することで，8週間程度の短期間で治療を完了し得るということであった。

当科ではASV・DCV上梓後，その標準的な24週間投与方法を中心に治療を進めてきた。DCVはNS5A阻害剤耐性株に感染している患者ではSVR率が若干低いため，十分なインフォームドコンセントのうえ同意した患者，多くは耐性株が陰性の患者に投与した。効果が高く忍容性も高い治療であるが，当科でこれまで検討してきた短期間治療法と比べると投与期間が長い。そのため投与期間短縮を狙い，同意を

得た少数例に、IFN  $\beta$  先行ASV・DCV 6週間投与を試行した。今回、薬剤耐性がないと考えられる症例に限定して、両投与法の効果をレトロスペクティブに集計したので報告する。なお本稿は、第21回日本肝臓学会大会（2017年10月12日）にて発表した内容を含む。

## II. 対象と方法

2014年8月から2015年12月に、同意を得て治療開始したC型肝炎患者のうち、67例をレトロスペクティブに検討した。集計対象は、HCVジェノタイプは1b型、さらにNS5A領域のアミノ酸L31およびY93が共に野生型（ダイレクトシーケンス法）とした。さらにサイクリープ法でY93Hが検出された者（ $\geq 1\%$ ）は除外した。

治療法は、ASV100mgを1日2回、DCV60mgを1日1回、併用24週間経口投与（A群）、他方IFN  $\beta$  300万国単位1日2回連日14日間静脈内投与、その後ASV・DCVを6週間投与（B群）であった。

## III. 成績

検討期間中、A群の投与開始例は59例、B群は8例であった。患者背景（表1）について、患者数の偏りのため群間で有意に差がある項目は見いだせなかった。ただし、B群では若干年齢が低い、血小板が高い、IFN治療歴有りが

表1. 患者背景

	A群	B群
症例数	59	8
男性,%	51	38
年齢,歳	70.9 $\pm$ 8.0	63.5 $\pm$ 9.1
IFN歴あり,%	34	63
IFN+DAA歴あり,%	0	0
HCV-RNA, logIU/mL	6.1 $\pm$ 0.4	6.0 $\pm$ 0.4
血小板数, 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	13.5 $\pm$ 5.6	14.8 $\pm$ 6.7
アルブミン, mg/dL	3.8 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.6
AST, IU/L	66.4 $\pm$ 34.8	61.5 $\pm$ 23.1
ALT, IU/L	59.9 $\pm$ 31.7	67.6 $\pm$ 30.9
$\gamma$ GT, IU/L	63.6 $\pm$ 62.4	60.6 $\pm$ 39.6

平均 $\pm$ 標準偏差

多い傾向があると考えられた。B群では入院やIFN自体を敬遠される事があった。逆にIFN投与経験者は、B群を抵抗なく受け入れられる場合があった。また両群とも過去にIFN+DAA経験者、即ちテラプレビル、シメプレビルなどプロテアーゼ投与の非SVR例は無かった。

A群のうち3例（5.1%）は、肝酵素上昇や倦怠感のため、6~16週間で投与中止（ただしいずれもSVR）、一方B群では投与中止例はなかった。SVR率は両群ともに良好であった（図1）。A群のうち1例はASV・DCV投与開始20週時にHCV-RNAが再陽性化（ブレイクスルー）してSVRを達成せず、再燃後にHCVはL31変異型、Y93変異型（Y93H, 100%）に転じた。

投与開始後のHCV-RNA陰性化の推移を表2に示した。B群ではIFN  $\beta$  からASV・DCVへ切替えた2週後以降、急激に陰性化率が上がった。

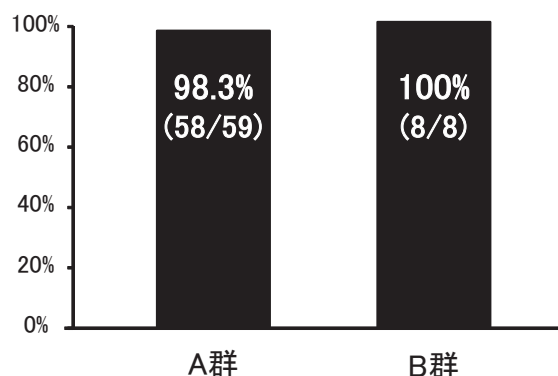


図1. ウイルス排除率（SVR率）の比較

A群投与法はASV・DCV24週間投与、B群投与法はIFN  $\beta$  2週間先行投与後ASV・DCV6週間投与であった。

表2. 投与開始後のHCV-RNA陰性化率

	A群	B群
症例数, 例	59	8
HCV-RNA陰性率		
2週時,%	27	13
3週時,%	ND	75
4週時,%	78	100
HCV-RNA陰性迄の期間, 日	26.6 $\pm$ 10.3	20.5 $\pm$ 6.6*

平均 $\pm$ 標準偏差, ND:測定実施せず

\*P=0.11 (ステューデントt検定)

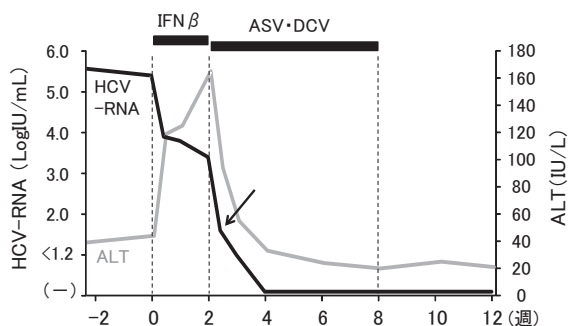


図2. 典型例の臨床経過

69歳，女性，血小板数 7.8万/ $\mu$ L，アルブミン 2.4 g/dLであった。IFN $\beta$ 投与開始後ALTが上昇，HCV-RNAは第3日まで急峻に低下 (-1.5 LogIU/mL)，その後は緩徐な推移であった。その後矢印で示したように，ASV・DCV投与に切替後ALTは低下，HCV-RNAは3日間で急峻に低下 (-1.8 LogIU/mL)，切替後2週間，治療開始から4週間でHCV-RNAは未検出となり，計8週間の治療でSVRを達成した。

り，その後2週間以内すなわち治療開始から4週間以内に全例HCV-RNAが陰性化した。B群の典型的な臨床経過を，図2に示した。

#### IV. 考察

臨床的に一定の頻度で遭遇するNS5A領域 Y93, L31変異が無ければ，ASV・DCV24週間投与 (A群)，あるいはIFN $\beta$ 2週間先行 ASV・DCV6週間投与 (B群)，ともに良好な成績であった。またB群における副作用は治療の妨げにはならなかった。過去に報告したとおり，IFN $\beta$ はペグIFN・リバビリンと比べて倦怠感や貧血が少ない<sup>7)</sup>。一方，発熱は解熱剤の前投与で対処，血小板減少や蛋白尿は投与期間が2週間で終了するため問題とならない。さらに治療費について，B群は入院費・薬剤費がA群の半分程度であり，患者や保険者の経済的負担が小さい。以上の点をふまえ，耐性がない患者に対してはIFN $\beta$ の先行投与によって，治療期間の短縮，治療費の軽減が可能と考えられる。

IFNの作用は免疫賦活作用とウイルスや細胞の増殖抑制であり，HCVに特異的というわけではない。逆にDAAはHCVの増殖過程を特異的に阻害するが，耐性変異に弱く，生体の免

疫機構とは直接的な関わりがない。両者の組み合わせが有用と思われるのだが，ペグIFN，リバビリン，プロテアーゼ阻害剤 (シメプレビルなど) の同時併用は副作用が強いため，今ではほとんど使われなくなっている。一方連続的な併用は本稿の他に報告がないが，IFN $\beta$ は静脈内投与であり，頻回投与 (1日2～3回) で短期間に強く作用して次の薬剤に連携できる<sup>4, 5, 8)</sup>。ときに図2のようにALT値の上昇を伴うのは，免疫賦活による感染肝細胞脱落の現れである<sup>9)</sup>。HCVの増殖過程の一部をIFN $\beta$ で強く抑制させた状況を作れば<sup>10)</sup>，その後ASVによるプロテアーゼ活性の阻害作用，DCVによるNS5A複製複合体形成の阻害作用を与えることによって，HCV減少が通常より加速し短期間でSVRに至るものと思われる。

A群でブレイクスルーをきたした1例のように，薬剤耐性を完全にスクリーニングして回避することは難しい。この症例では，おそらく微量の耐性株が治療開始前から潜んでいたと考えられるが，事前検査の検出感度の問題と思われる。さらにY93Hの他にも，薬剤耐性に関連するHCVアミノ酸変異がいくつも報告されている<sup>11)</sup>。一方で，最新のレディパスビル+ソフォスブビルや，ピブレンタスビル+グレカプレビルなどは，耐性変異の影響が少ない薬剤が登場している。

DAAの治療効果は100%に近づき，投与期間が8週間のレジメも登場していて，かつて国民病ともよばれたC型肝炎は撲滅される目処がついてきている。ただし，薬剤費は総じて高価である。医療費助成制度により患者個人には一定金額以上の負担は発生しないが，保険者や医療経済的な観点では負担が大きい。今後IFNや各種DAAを駆使して，効果が高く，安価で，短期間な，さらに良い治療法の開発が望まれる。

#### V. 結論

HCVアミノ酸Y93, L31が野生型の症例に対して，IFN $\beta$ 先行ASV・DCV計8週間治療は

有効である可能性が示唆された。

#### 参考文献

- 1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-91.
- 2) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 645-53.
- 3) Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2017.
- 4) 奥新浩晃, 森井和彦, 湯浅志郎. C型慢性肝炎に対するIFN- $\beta$  1日2回投与の有効性について. *肝臓*. 1995; 36: 735.
- 5) 奥新浩晃, 森井和彦, 貴志文俊, 他. C型慢性肝炎に対するIFN- $\beta$  1日2回投与およびIFN  $\alpha$ -2b併用療法の有効性. *肝臓*. 1997; 38: 11-8.
- 6) Okushin H, Morii K, Uesaka K, et al. Twenty four week peginterferon plus ribavirin after interferon- $\beta$  induction for genotype 1b chronic hepatitis C. *World J Hepatol*. 2010; 2: 226-32.
- 7) 奥新浩晃, 森井和彦, 上坂好一, 他. C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン- $\beta$  先行ベグインターフェロン・リバビリン投与中の自己評価式抑うつ性尺度の検討. *肝臓*. 2011; 52: 229-35.
- 8) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al: A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. *Hepatology*. 2001; 34: 377-84.
- 9) Fujimori K, Mochida S, Matsui A, et al. Possible mechanisms of elevation of serum transaminase levels during interferon-beta therapy in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol*. 2002; 37(1): 40-6.
- 10) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al: Interferon-stimulated gene expression and hepatitis C viral dynamics during different interferon regimens. *J Hepatol*. 2003; 39: 421-7.
- 11) Fridell RA, Wang C, Sun JH, et al. Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus nonstructural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in humans: in vitro and in vivo correlations. *Hepatology*. 2011; 54: 1924-35.