

C型慢性肝炎に対するインターフェロンフリー治療 ： 当院の現況と課題

Interferon-free antiviral therapy for chronic hepatitis C : current status and issues in Asahikawa Medical Center.

横浜 吏郎¹⁾ 松本 学也¹⁾ 安尾 和裕¹⁾ 辻 忠克¹⁾ 高添 愛²⁾
Shiro Yokohama¹⁾ Kakuya Matsumoto¹⁾ Kazuhiro Yasuo¹⁾ Tadakatsu Tsuji¹⁾ Ai Takasoe²⁾

斉藤 裕樹²⁾ 柏谷 朋²⁾ 平野 史倫²⁾ 西村 英夫²⁾
Hiroki Saito²⁾ Tagui Kashiwaya²⁾ Fuminori Hirano²⁾ Hideo Nishimura²⁾

¹⁾ NHO 旭川医療センター 総合内科

¹⁾ Department of General Internal Medicine, Asahikawa Medical Center

²⁾ 同 消化器内科

²⁾ Department of Gastroenterology, Asahikawa Medical Center

要 旨

〔目的〕 当院におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) フリー治療の現況を調査した。〔方法〕 IFNフリー治療が始まった2014年9月の前後2年間に、当院でC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法を行った症例を対象とし、治療時期あるいは治療法ごとに群別して比較検討した。〔結果〕 2014年9月以降、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法導入数は4倍以上に増加し、その多くをIFNフリー治療が占めた。IFNフリー治療群はIFNを用いた治療群に比較して、高齢で併存疾患も多く、肝硬変症例が半数近くを占めた。IFNフリー治療の副作用は軽微で、90%の症例がウイルス学的著効を達成した。その一方、治療前の肝生検施行率が低く、治療効果判定前の通院中断が散見された。〔結論〕 C型慢性肝炎に対するIFNフリー治療は、有用で安全な抗ウイルス療法であるが、当院では肝生検の施行率低下と発癌サーベイランスの中断が新たな課題となった。

キーワード：C型慢性肝炎、DAA、抗ウイルス療法、サーベイランス

横浜 吏郎 NHO 旭川医療センター 総合内科
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184 E mail: s44yokohama11@asahikawa.hosp.go.jp

はじめに

direct-acting antivirals (DAAs) を用いたインターフェロン (IFN) フリー治療の登場により、C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は一変した¹⁾。現在本邦では、NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害薬 (PI)、NS5A 複製複合体阻害薬 (NS5AI)、NS5B ポリメラーゼ阻害薬および ribavirin (RBV) を組み合わせた複数の治療法が保険適応となり、いずれも高い有効性が報告されている²⁾。これまでの IFN を用いた治療では、発熱・倦怠感をはじめとする様々な副作用と、導入時の入院および頻回の IFN 投与が患者への大きな負担となった³⁾。これに対し、DAAs は副作用が軽微な内服薬であり、抗ウイルス療法が困難とされていた症例でも IFN フリー治療の適応となりうる。その一方、ウイルス排除後の発癌リスク、耐性ウイルスを考慮した薬剤の選択と治療時期、高額な医療費、超高齢者への適応拡大といった課題も残されている⁴⁾。今回我々は、当院における C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法、特に IFN フリー治療の現況を調査し、その有用性と問題点を検証した。

方法

1) 対象

daclatasvir / asunaprevir による本邦初の IFN フリー治療が始まった 2014 年 9 月の前後 2 年間 (2012 年 9 月から 2016 年 8 月まで) に、当院で C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法を終了した 41 症例を対象とした。

2) 治療時期、治療法による比較

抗ウイルス療法の開始が 2014 年 8 月以前と 2014 年 9 月以降の症例に群別し、症例数と治療法を比較した。次に、IFN フリー治療と IFN を用いた治療に群別し、患者基本情報、慢性肝炎の病期・合併症、治療前の検査所見と実施状況、治療効果、副作用、服薬アドヒアランス、治療後の通院状況を調査した。この際、患者基本情報と血液検査所見では t 検定を、病期・合併症、治療効果および検査施行率では χ^2 乗検定を用いて二群間の有意差検定を行った。なお、有意水準は 5% 未満とした。

3) 患者への指導

抗ウイルス療法の導入前に薬剤師が服薬指導を行い、IFN フリー治療症例では服薬カレンダーを使用した。また、主治医がウイルス排除後の発癌リスクについて説明し、長期的なサーベイランスの継続を指導した。

結果

1) 症例数と治療法の動向

2012 年 9 月から 2014 年 8 月までの 2 年間に、当院では C 型慢性肝炎の 8 例に対して IFN を用いた抗ウイルス療法を行った [表 1]。このうち 4 例には pegylated (PEG) -IFN と RBV による 2 剤併用療法を、残りの 4 例には PI を加えた 3 剤併用療法を導入した。一方、2014 年 9 月以降の 2 年間に、我々は 33 例の抗ウイルス療法を行った。2014 年 8 月以前の 2 年間に比べて症例数は 4 倍以上増加し、そのほとんどを IFN フリー治療が占めた。なお、genotype 2 に対する sofosbuvir / RBV 療法が始まった 2015 年 5 月以降、IFN を用いた抗ウイルス療法は行われていない。

2) IFN フリー治療症例の特徴

治療法ごとに群別した患者背景を比較すると [表

表 1 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法

| | 症例数 | 抗ウイルス療法の種類と導入数 |
|--|-----|---|
| IFN フリー治療開始前 [2012 年 10 月～2014 年 9 月] | 8 | PEG-IFN / RBV 4 PEG-IFN / RBV / telaprevir 1 PEG-IFN / RBV / simeprevir 3 |
| IFN フリー治療開始後 [2014 年 10 月～2016 年 9 月] | 33 | asunaprevir / daclatasvir 17 sofosbuvir / ledipasvir 7 sofosbuvir / RBV 6 PEG-IFN+ 3 |

PEG-IFN: pegylated-interferon
RBV: ribavirin

表 2 患者背景

| | IFN フリー治療 | IFN を用いた治療 |
|--------------------------------------|--------------|------------|
| 症例数 | 30 | 11 |
| 年齢 [Y] | 71±12 [*] | 61±11 |
| 性別 [M: F] | 16: 14 | 7: 4 |
| Body Mass Index [kg/m ²] | 23.0±3.2 | 22.7±3.4 |
| Performance Status (ECOG) | | |
| 0, 1 | 27 | 11 |
| >2 | 3 | 0 |
| 併存疾患 [N (%)] | | |
| 高血圧症 | 19 (63) | 1 (9) |
| 糖尿病 | 5 (17) | 1 (9) |
| 認知症 | 5 (17) | 1 (9) |
| 慢性肺疾患 | 5 (17) | |
| 慢性心疾患 | 2 (7) | |
| 脳血管障害 | 2 (7) | |
| 消化器癌術後 | 2 (7) | |
| 治療開始直前の血液検査所見 | | |
| Plt [×10 ⁴ /μL] | 14.8±7.3 | 16.7±9.0 |
| PT [%] | 84.5±9.9 [*] | 95.1±16.0 |
| Alb [g/dL] | 3.8±0.4 | 4.0±0.4 |
| ChE [U/L] | 235±65 | 250±111 |
| TC [mg/dL] | 156±24 | 159±27 |
| 肝硬変症例 [N (%)] | 14 (47) | 3 (27) |
| 食道・胃静脈瘤の合併 [N (%)] | 6 (27) | 0 (0) |
| 肝細胞癌の治療歴 [N (%)] | 4 (13) | 1 (9) |

平均 ± 標準偏差

*: p<0.05, t 検定、対 IFN を用いた治療群

2]、IFN フリー治療群は IFN を用いた治療群より有意に高齢化しており、日常生活動作の制限された症例が含まれていた。併存疾患も多く、生活の質に影響する慢性疾患や認知症も散見された。また、治療開始前のプロトンポンプ時間は有意に延長しており、肝硬変症例が半数近くを占めた。約 30% の症例に食道・胃静脈瘤を認め、4 例 (13%) では肝細胞癌の治療後に IFN フリー治療が導入された。

3) 抗ウイルス療法の有効性と忍容性、服薬アドヒアランス

IFN フリー治療によるウイルス学的著効 (sustained virological response: SVR) は 90% に達し、IFN を用いた治療に対して同等以上の有効性を示した [表 3]。なお、IFN フリー治療後に再燃した 1 例では、PEG-IFN、RBV および PI (simeprevir) による 3 剤併用療法が無効と判定され、同治療の中止から 6 か月後に NS5AI および PI (asunaprevir) が導入された。

半数以上の IFN フリー治療では、全く副作用が現れなかった。腹部不快感、daclatasvir / asunaprevir に特徴的な肝機能障害¹⁾、RBV の副作用である溶血性貧血⁵⁾を複数の症例に認めたが、いずれも軽微で抗ウイルス療法の継続が可能であった。これに対し IFN を用いた治療では、インフルエンザ様症状および 2 系統以上の血球減少が 80% 以上の症例に現れた。頻度は少ないものの、抑うつや眼底出血といった比較的重篤な合併症も認め、11 症例中 6 例 (55%) は抗ウイルス薬の減量あるいは休薬を要した。なお、PEG-IFN、RBV、PI による 3 剤併用療法を行った 1 例は、倦怠感を理由に投

表 3 治療効果と副作用

| | IFN フリー治療 [N=30] | IFN を用いた治療 [N=11] |
|--------------|--|---|
| 治療効果 [N (%)] | ウイルス学的著効: 27 (90) 再燃: 2 (7) 無効: 1 (3) | ウイルス学的著効: 9 (82) 再燃: 1 (9) 副作用のため早期に中止: 1 (9) |
| 副作用 [N (%)] | 無し: 18 (60) 肝機能障害: 7 (23) 溶血性貧血: 3 (10) 腹部不快感: 3 (10) | インフルエンザ様症状: 10 (91) 2 系統以上の血球減少: 9 (82) 皮疹: 4 (36) 肝機能障害: 2 (18) 抑うつ: 1 (9) 眼底出血: 1 (9) 脱毛: 1 (9) |

複数の副作用が生じた症例を含む

表 4 抗ウイルス療法開始前 1 年間の検査施行率

| | 検査施行症例数 [N (%)] | |
|------------------|------------------|-------------------|
| | IFN フリー治療 [N=30] | IFN を用いた治療 [N=11] |
| 腹部超音波 | 22 (73) | 9 (82) |
| 腹部造影 CT あるいは MRI | 23 (77) | 6 (55) |
| 上部消化管内視鏡 | 16 (53) | 5 (45) |
| 肝生検 | 3 (10) [*] | 7 (64) |

*: p<0.05、χ² 乗検定、対 IFN を用いた治療群

与開始から 3 週後に治療を中止した。IFN を用いた治療は全例入院中に開始したが、IFN フリー治療の 7 例 (23%) は外来で導入した。2016 年以降に限れば、半数以上の症例を外来で治療している。外来導入に関連した問題は起こらず、全例治療を完遂できた。服薬アドヒアランスは両群ともに良好で、唯一 SVR を達成した IFN フリー治療の 1 例に 3 日間の服薬過誤が生じた。

4) 慢性肝炎に関連した検査の施行率、治療後の通院状況

治療法ごとの検査施行率を比較すると、腹部超音波、造影 CT (MRI) および上部消化管内視鏡に差は無かったが、肝生検の施行率が IFN フリー治療群で著しく低かった [表 4]。また、SVR を判定する治療終了後 24 週までの通院状況を調査したところ、IFN を用いた治療群の全例が受診を継続していたのに対し、IFN フリー治療群では 4 例 (13%) が通院を中断した。このうち 2 例は認知症を合併しており、もう 1 例は 81 歳の高齢者であった。未受診が判明した際に担当医から本人へ連絡し、本来の受診日から 1~5 週後に全例が再診した。通院中断の理由を尋ねたところ、3 例が「治癒したので通院は不要」と回答した。

考 察

C 型慢性肝炎に対する IFN フリー治療が始まった後、当院の抗ウイルス療法導入数は著増した。また、IFN フリー治療群には併存疾患をもつ高齢者が多く、肝硬変症例が半数近くを占めた。これらの事実は、従来の IFN を用いた治療が困難とされていた肝癌の高リスク症例に、待望の IFN フリー治療が続々と導入されたことを示している。そして実際に、90% の SVR 達成率、軽微な副作用、容易な外来導入から、IFN フリー治療の高い抗ウイルス効果、安全性および忍容性が確認できた。特に、患者の負担になる自覚症状が、ほとんど現れないことに驚かされた。しかし、症例ごとの臨床経過を調査したところ、治療時期に関する問題が挙げられた。一般に PI を併用した IFN 治療の無効例では、一過性に NS3 領域の耐性変異ウイルスが増加する⁶⁾。このため、同薬を用いた IFN フリー治療を試みる場合、前治療から十分な間隔を空ける必要がある。今回 IFN フリー治療後に再燃した 1 例では、PI を併用した IFN 治療から 6 か月後に、PI お

よび NS5AI が導入された。残存した NS3 領域の耐性変異ウイルスが治療効果を減弱させ、NS5AI を用いた IFN フリー治療の失敗により NS5A 領域にも耐性変異を生じた可能性がある。今後の治療が困難になった点を含めて反省を要する。

安全性に優れた IFN フリー治療であるが、その長所が新たな課題をもたらすこともある。本研究で明らかになった問題の一つは、肝生検の施行率低下である。慢性肝炎の診療では、定期的な血液・画像検査、消化管内視鏡および肝生検により病期や合併症を評価する⁷⁾。今回、抗ウイルス療法前に行われた検査を調査したところ、IFN フリー治療群の肝生検施行率が著しく低かった。肝生検は時に出血や腸管損傷といった重篤な合併症を生じることから⁸⁾、当院では全例入院のうえ行っている。このため肝生検は、同じく入院中に導入する IFN 治療の直前に施行されることが多かった。一方、副作用が軽微な IFN フリー治療では外来導入が増加しており、検査だけを目的とした入院を躊躇してしまう。また、入院中に IFN フリー治療を導入した症例でも、肝生検の施行率は 10% 未満に過ぎない。「安全で気軽に導入できる抗ウイルス療法」の登場により、煩雑でリスクの高い検査を行う意欲が薄れたように思われる。一部の症例では診断時や前治療の際に肝生検を行っているが、その所見は現在の炎症、線維化を必ずしも反映しない。血液・画像検査から病期を推測することはできるが、線維化の進行と発癌が強く相関する C 型慢性肝炎では⁹⁾、病理組織学的な評価が重要である。極端な肝生検の減少は発癌サーベイランスに不利益をもたらす可能性があり、特に線維化の進行を疑う症例では十分に施行を検討すべきである。

IFN フリー治療群にみられた高齢化や認知症の合併は、服薬や通院の継続に懸念を抱かせる。今回、服薬アドヒアランスは多くの症例で良好に保たれ、服薬指導やカレンダーの有用性が示された。その一方、IFN フリー治療を行った高齢者や認知症合併例に、SVR 判定前の通院中断が散見された。患者から得られた回答は、彼らが発癌サーベイランスの必要性を認識していない、あるいは失念したことを伺わせる。このような症例では抗ウイルス療法の適応を様々な観点から吟味すべきであるが、医学的に適応のある治療を患者が希望した際、実臨床の場でこれを退けることは難しい。理解力に問題のある症例では、長期的なサーベイラン

スの重要性を繰り返し説明し、必要に応じて家族や近親者に協力を求める必要がある。また、患者の未受診が判明した際に対応を怠ると、そのまま再診せずに脱落する可能性が高い。迅速に医療機関から患者あるいは近親者に連絡すべきである。

結 論

当院の検討でも、C 型慢性肝炎に対する IFN フリー治療の有用性と忍容性が示された。一方、治療対象には発癌リスクの高い症例が多く含まれており、肝生検の施行率低下、治療後の通院中断といった新たな課題への対応が求められる。

本論文に関連する著者の利益相反：なし

引用文献

- 1) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*. 2012;55:742-748
- 2) 八橋 弘：治療最前線 最新インターフェロンフリー治療をどのように使い分けるか 肝臓クリニカルアップデート 2016;2:3-10
- 3) Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*. 2006;55:1350-1359
- 4) 黒崎雅之、泉 並木：C 型肝炎における薬剤耐性、治療反応性の問題と HCV 消失後の発がんリスク 消化器の臨床 2015;18:613-618
- 5) Banerjee D, Reddy KR. Safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:674-696
- 6) 飯尾悦子：C 型肝炎治療の新たな展開 - インターフェロンフリー時代の幕開け～ DAA に対する薬剤耐性変異の問題点と対策 薬事 2016;58:489-494
- 7) 日本肝臓学会編：慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2016 東京：文光堂 2016；p62-67
- 8) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2:165-73
- 9) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*. 1999;131:174-81.