

# 論文内容要旨

Sofosbuvir based regimen of antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C virus infection

(慢性 C 型肝炎ウイルス感染患者に対するソフォスブビルをベースとした抗ウイルス治療について)

- ① Predictors of treatment efficacy and liver stiffness changes following therapy with Sofosbuvir plus Ribavirin in patients infected with HCV genotype 2

(C型肝炎ウイルスジェノタイプ2型感染患者におけるソフォスブビル+リバビリン治療の有効性の予測因子および肝硬度の変化について)

Journal of Medical Virology, 90(5):919-925, 2018.

- ② Real world efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir therapy for patients with hepatitis C virus related decompensated cirrhosis

(C型肝炎ウイルス関連非代償性肝硬変患者に対するソフォスブビル+ベルパタスビル治療の実臨床における有効性について)

Hepatology Research, in press.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 光学診療学)

副指導教員：相方 浩 准教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

大屋 一輝

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景・目的】 C型慢性肝炎は肝硬変や肝細胞癌の原因となり、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)の排除は非常に重要である。直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antivirals: DAAs)はHCVのNS3/4プロテアーゼ、NS5A、NS5Bポリメラーゼ領域を標的として、非常に高い抗ウイルス効果を示す。DAAsの中でもNS5BポリメラーゼインヒビターであるソフォスブビルをベースとしたHCVに対するDAA療法について、その有効性を検討した。

【患者・方法】 study 1ではHCV genotype 2型感染を認めた慢性肝炎または代償性肝硬変患者でソフォスブビル+リバビリン併用治療を受けた302例を対象とし、同治療の有効性及び治療前効果予測因子を統計学的に検討した。また、サブグループ解析として $\alpha$ -fetoprotein (AFP)、肝硬度、肝脂肪化を表すcontrolled attenuation parameter (CAP)の変化を検討した。肝硬度と肝脂肪化測定にはフィブロスキャン®を用いた。study 2ではHCV genotype 1または2型感染を認めた非代償性肝硬変患者でソフォスブビル+ベルパタスビル治療を受けた33例を対象とし、同治療の有効性と関連する因子を統計学的に検討した。治療不成功例では治療前と再燃時のHCVのNS5AおよびNS5B領域のアミノ酸変異をダイレクトシーケンスで解析した。加えて治療前後の肝予備能の変化について統計学的に検討を行った。どちらの検討においても治療効果判定は、治療終了12週間までの血中HCV RNA持続陰性(SVR12)達成をHCV排除成功と判断した。

【結果】 Study1では302例中男性は142例、年齢の中央値は65歳だった。Interferon (IFN)治療歴有りが132例、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC)治療歴有りが15例だった。SVR12達成率は95.7%(289/302)だった。SVR12達成に寄与する因子を単変量解析したところ、AFP (< 10  $\mu$ g/l)、IFN治療歴の有無、リバビリン/体重比 (9 mg/kg  $\leq$ )、総ビリルビン (< 1.2 mg/dl)、IV型コラーゲン7s (< 7  $\mu$ g/l)、body mass index (BMI, < 25 kg/m<sup>2</sup>)の項目で有意差を認めた。単変量解析で有意差を持つ因子を抽出して多変量解析を行ったところ、AFP < 10  $\mu$ g/l (odds ratio (OR) 4.69, p=0.016)、IFN治療歴無し (OR 8.47, p=0.010)、リバビリン/体重比 9 mg/kg  $\leq$  (OR 8.87, p=0.003)がSVR12達成に寄与する独立して有意な因子として抽出された。また、302例中解析可能な200例でAFP値の変化をサブグループ解析したところ、SVR12群では治療前と比較して治療終了時、治療終了後12週どちらにおいても有意にAFP低下を認めた(どちらもp<0.001)。302例中解析可能な97例で治療前後の肝硬度の変化についてサブグループ解析を行ったところ、SVR12群、non-SVR12群共に治療後に有意な低下を認めた(それぞれp<0.001, p=0.045)。302例中解析可能な82例で行ったCAPの変化についてはSVR12群・non-SVR12群共に有意差は認められなかった。Study 2では33例中男性が17例、年齢の中央値は74歳だった。Child-Pugh grade Bが25例、DAA治療歴有りが2例、HCC治療歴有りが14例だった。SVR12達成率は85%(28/33)だった。SVR12達成に寄与する因子を単変量解析したところ、アルブミン、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、肝性脳症の有無、Child-Pugh gradeで有意差を認めた。Child-Pugh gradeにアルブミンと肝性脳症が含まれるため、多重共線性を避けるためにそれらを除いてChild-Pugh gradeとeGFRを用いて多変量解析を行ったところ、Child-Pugh grade B (OR 35.84, p=0.045)がSVR12達成に寄与する独立して

有意な因子として抽出された。non-SVR12 群の 4 例で治療前と再燃後の HCV の NS 5 A および NS5B 領域のアミノ酸変異をダイレクトシーケンスによって解析した。genotype 1b の 3 例ではベルパタスビルに対して高い耐性を示す L31 と Y93 の 2 重変異が認められることが多く、genotype 2b の 1 例では開始前には認めなかった L28 wild から L28F への変化を認めた。ソフォスブビルに強い耐性を示すとされる NS5B 領域の S282 変異は、治療前後で 1 例も認めなかった。また、治療前、治療終了時、治療終了後 12 週での総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン活性の変化を SVR12 群と non-SVR12 群に分けて検討した。SVR12 群においてアルブミンが治療終了時、治療終了後 12 週ともに有意に増加していたが(いずれも  $p < 0.01$ )、non-SVR12 群ではいずれの数値も有意差は認めなかった。さらに、Child-Pugh grade の変化を治療前後で検討したところ、SVR12 群では 32%(9/28)の症例で Child-Pugh grade の改善(B から A または C から B)を認めた。

【結論】ソフォスブビル+リバビリン療法は HCV genotype 2 型感染患者に対して高い有効性を示した。治療前効果予測因子としては AFP、IFN 治療歴の有無、リバビリン/体重比が抽出された。ソフォスブビル+ベルパタスビル療法は Child-Pugh grade B の非代償性肝硬変患者では高い有効性と安全性を示したが、Child-Pugh grade C の患者においては有効性が低下した。SVR12 を達成した患者のうち 32%の患者が Child-Pugh grade の改善を認め、非代償性肝硬変患者においても、HCV 排除により肝予備能が改善することが示された。