

表 題 栃木県および近隣地域における HCV Genotype2 型に対する Sofosbuvir + Ribavirin 併用療法の治療成績と地域間格差の検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 廣澤 拓也

所 属 自治医科大学附属病院 消化器内科

2019年 2月15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 消化器内科学
職名・氏名 山本 博徳 教授

目次

1 はじめに	p 2 - p 3
2 方法	p 3 - p 4
3 結果	
(1) 患者背景	p 5
(2) ウイルス学的効果と non-SVR の寄与因子	p 6 - p 9
(3) 治療アドヒアランスと安全性	p 10
(4) 栃木県内の 6 地域での SVR 率の比較	p 11 - p 13
4 考察	p 14 - p 16
5 結語	p 16
6 参考文献	p 17- p 22

1 はじめに

HCV 感染は慢性肝炎、肝硬変(LC :liver Cirrhosis)、肝臓癌(HCC : hepatocellular carcinoma)の原因となる。現在、本邦には100-150万人のHCV感染者がいると言われている(1)。HCVには6つのgenotypeがあり、本邦においてはgenotype 1が約70%、genotype 2が約30%を占めている。

C型慢性肝炎に対する標準治療は2014年まではinterferon(IFN)を中心としたものであった。genotype 2においてpegylated interferon(peg-IFN)とribavirin(RBV)併用療法のsustained virological response(SVR24)率は78.4%-82.6%であった(2,3)。しかしIFN治療は多くの副作用を有し、耐容性が不良で、治療を中断する患者も多かった。特に高齢者では副作用や医療機関へのアクセスが悪いことから治療が躊躇されることもあった(4)。実際に高齢者では治療中断によりSVR24率が65歳未満の患者より低かった(5)。

2014年になりIFNフリー治療であるdaclatasvir+asunaprevir併用療法がgenotype 1に対して承認された。また2015年5月にgenotype 2に対してsofosbuvir(SOF)+RBV併用療法が承認された。SOFは核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害剤であり、genotype 1から6のHCVに有効である。

国内第3相臨床試験においてgenotype 2のHCVに対するSOF+RBV併用療法のSVR12率は97%であり(6)、海外の臨床研究結果とほぼ同等の成績であった(7)(8)。またSOF+RBV併用療法はIFN治療と比較し副作用が軽度であった。

このことからSOF+RBV併用療法ではreal-worldにおいても高いSVRが期待されるが、これまで本邦でのSOF+RBV併用療法は都市部とその近隣地域からの報告であった(9,10,11)。

以前のIFN治療の成績は国内で地域間格差を認め、特に東北・北海道・四国など人口密度が低い地域でSVR率が低かった(12)。それらの理由として、人口密度の低い地域においては65歳以上の高齢者の割合が高い傾向にあり、また医療機関へのアクセスの悪さが指摘されていた(12)。実際、医療機関へのアクセスの悪さがHCV治療成績を低下させることが報告されている(13,14)。

我々は2004年から2006年にかけて栃木県内におけるHCVに対するpeg-IFN+RBV併用療法の多施設共同研究を行った。genotype 1高ウイルス量のSVR24率は48%で、ほぼ全国並であったが、genotype 1高ウイルス以外の対象(genotype 2(95.2%)と低ウイルス量(<100 KIU/ml)(4.8%)のgenotype 1)でのSVR24率は66%

と全国平均の 80%と比べ不良であった(15)。

そこで我々は以下の 2 つを目的として多施設共同研究を行った。1. genotype 2 に対する IFN 治療成績が不良であった栃木県内および近隣地域における SOF+RBV 併用療法の治療成績を明らかにすること。2. 栃木県内において治療成績に地域間格差が存在するか検討することである。

2 方法

栃木県内および近隣地域の 13 施設の HCV genotype 2 患者を対象に多施設共同研究を行った。観察期間は 2015 年 5 月から 2017 年 3 月である。

除外基準として(1)非代償性肝硬変(Child-Pugh grade B もしくは C) (2)腎不全 (eGFR < 50mL/min/1.73m²) (3)HCC を有する (4)治療適応外となる併存症を有するである。また体重に上限は設定していない。

全患者が 12 週間、1 日 1 回 SOF (Sovaldi[®]; Gilead Sciences, Tokyo, Japan)400mg と RBV (Rebetol[®]; MSD, Tokyo, Japan, or Copegus[®]; Chugai, Tokyo, Japan)1 日 2 回を体重に応じて 600-1,000mg/day 内服した。貧血が進行した際には添付文書に準じて減量投与した。

この多施設共同研究は 583 人の日本人を対象に行った。治療期間である 12 週までに 14 人が治療を中断した。3 人が治療終了後に通院を自己中断した (原因は不明)。したがって 583 人に対して intention-to-treat (ITT) 解析を行い 566 人に対して per protocol (PP) 解析を行った。

年齢、性別、HCC 治療歴、IFN 治療歴、genotype 2a/2b、背景肝(慢性肝炎 or 肝硬変)を記録した。肝硬変の診断は AST/ 血小板数 > 1.5 もしくは画像 (CT、MRI、エコー) で形態的に診断した。

治療開始時 FIB-4 値, HCV-RNA (logIU/ml), hemoglobin (Hb) (g/dl), platelet (Plt) count ($\times 10^4/\mu\text{l}$), HbA1c (%), alpha fetoprotein (AFP) (ng/ml) を記録した。また RBV 総投与量 (mg/body weight [kg]) を算出した。

肝線維化の指標である FIB-4 値は $(\text{age} \times \text{AST} [\text{U/L}]) / ((\text{Plt} [10^9/\text{L}]) \times (\text{ALT} [\text{U/L}])^{1/2})$ で計算した(16)。HCV-RNA は PCR 法 (COBAS[®]TaqMan[®]HCV Test, version 2.0; Roche Diagnostics, Tokyo, Japan or AccuGENE[®] m-HCV RNA quantitative assay; Abbott Japan, Tokyo, Japan) で測定した。

Rapid virological response (RVR) と end of treatment response (ETR) は 4 週

と治療終了時における HCV-RNA 未検出であり、有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0 (CTCAE) で評価した。

人口密度の低い (<500 人/km²) 地域の医療機関は那須赤十字病院・那須南病院・芳賀赤十字病院で、人口密度の高い (>500 人/km²) 地域の医療機関は自治医科大学附属病院・新小山市市民病院・古河赤十字病院・とちぎメディカルセンターしもつが・獨協医大病院・済生会宇都宮病院・佐野厚生病院・栃木医療センター・栃木県立がんセンター・上都賀総合病院である。

人口のデータは県内のホームページから得た (<http://www.pref.tochigi.lg.jp>)。また自宅から医療機関までの距離はフリーソフトのプログラムから算出した (http://r1web.realwork.jp/index_ex.html)。

本研究は、栃木県内及び近隣地域の SOF+RBV 併用療法の有用性につき検討した後ろ向き観察研究で、自治医科大学倫理委員会および各参加医療機関の倫理委員からも承諾を得ている(自治医科大学附属病院臨床研究等倫理審査委員会 A、承認番号: A17-004)。

統計学的解析は Stata15 (STATA Corporation, College Station, TX, USA) を使用して行なった。連続変数は中央値 (第 1-3 分位点) で表示した。

各群のカテゴリ変数の比較は χ^2 検定、Mann-Whitney U 検定、Student's t 検定、Kruskal-Wallis 検定で行なった。p<0.05 を統計学的に有意差ありと判定した。ロジスティック回帰分析の単変量・多変量解析における連続変数のカットオフ値は Youden Index を用いた。カットオフ値は年齢 65 (歳), Hb 13.9 (g/dl), Plt 23.0 ($\times 10^4/\mu l$), FIB-4 値 3.3, HbA1c 5.9 (%), AFP 10.9 (ng/ml), HCV-RNA 5.15 (log IU/ml), RBV 量 11.9 (mg/body weight [kg]) である。

non-SVR の寄与因子を評価するために、単変量解析で p<0.05 の項目に対して多変量解析を行なった。オッズ比と 95%信頼区間を表示した。p<0.05 で統計学的に有意と判定した。

3 結果

(1) 患者背景

治療を完遂し、終了後 12 週間経過を追えた 566 例を対象にした。(Table 1) 年齢の中央値は 64 歳 (26 歳-88 歳) で 273 例 (48.2%) が 65 歳以上であった。

566 例のうち男性、IFN 治療歴のある症例、HCC 治療歴のある症例はそれぞれ 342 例 (60.4%)、113 例 (20.0%)、33 例 (5.8%) であった。

また 65 歳以上の集団の特徴を調べたが、65 歳未満の集団と比較し HCC 治療歴、IFN 治療歴、肝硬変、FIB-4 高値、Hb 低値、Plt 低値、ALT 低値、HbA1c 高値が多かった。genotype 2a/2b、HCV-RNA 量、AST 値、AFP 値は両群で差がなかった。

IFN 治療歴は IFN 単独療法や peg-IFN+RBV 併用療法であり telaprevir もしくは ombitasvir/paritaprevir/ritonavir などの direct acting antiviral (DAA) 療法は含まれていない。HCC の治療歴の内容はラジオ波焼灼術、肝動脈化学塞栓療法や肝部分切除術である。

Table 1 治療を完遂し治療後 12 週間経過を追えた 566 例の背景

	Overall n = 566	Age \geq 65 n = 273	Age < 65 n = 293	p-value
Age (years)	64 (55-71)	72 (67-76)	55 (48-60)	<0.0001
Male (%) / Female (%)	342(60.4) / 224(39.6)	145(53.1) / 128(46.9)	197(67.2) / 96(32.8)	0.001
History of HCC treatment +/-	33/533	25/248	8/285	0.001
IFN (naïve/experienced)	453/113	208/65	245/48	0.027
Genotype 2a/2b	183/182	94/80	89/102	0.156
CH/LC	443/123	199/74	244/49	0.003
FIB-4 index	2.68 (1.58-4.62)	3.6 (2.3-6.1)	1.9 (1.1-3.6)	<0.0001
HCV-RNA (LogIU/ml)	6.1 (5.3-6.5)	6.1 (5.3-6.5)	6.2 (5.35-6.6)	0.21
Hemoglobin (g/dl)	13.8 (12.9-15)	13.3 (12.4-14.4)	14.4 (13.5-15.3)	<0.0001
Platelet count ($\times 10^4$ / μ l)	15.4 (11-20.7)	13.8 (10.3-18.6)	17.4 (12.7-22)	<0.0001
AST (U/L)	40.0 (26-66)	40.0 (26-65)	39.5 (25-73)	0.89
ALT (U/L)	41.5 (24-74)	37.0 (22-69)	47.0 (26-91)	0.0006
HbA1c (%)	5.7 (5.4-6.3)	5.9 (5.5-6.4)	5.6 (5.3-6.1)	0.01
AFP	4.1 (2.7-7)	4.0 (2.8-7)	4.1 (2.6-7)	0.83

Data are indicated median (interquartile) or number (%). HCC, hepatocellular carcinoma; IFN, interferon; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HbA1c, hemoglobin A1c; AFP, alpha fetoprotein. p <0.05 is statistically significant between aged \geq 65 and < 65.

(2) ウイルス学的効果と non-SVR の寄与因子

次にウイルス学的効果につき検討した。

SVR12 率は PP で 96.1%(544/566)、ITT で 93.7%(546/583)であった (Fig 1a)。

65 歳以上・未満の SVR12 率は PP で 95.2%(260/273)、96.9%(284/293) (p=0.30)、ITT で 92.9%(261/281)、94.4%(285/302) (P=0.46)であった (Fig 1b)。

75 歳以上での SVR12 率は PP で 93.3%(83/89)、ITT で 93.3%(84/90)であった。

75 歳以上・未満と genotype 2a/2b で SVR12 率に有意差はなかった。

566 例のうち 22 例が non-SVR であった。

単変量解析では non-SVR12 の寄与因子として” HCC 治療歴” (OR=9.29)

” FIB-4 \geq 3.3” (OR=2.53)” AFP \geq 10.9ng/ml” (OR=3.73) (Table 2)が有意に寄与していた。

多変量解析では” HCC の治療歴” (OR=8.05)が有意に寄与していた (Table 2)。

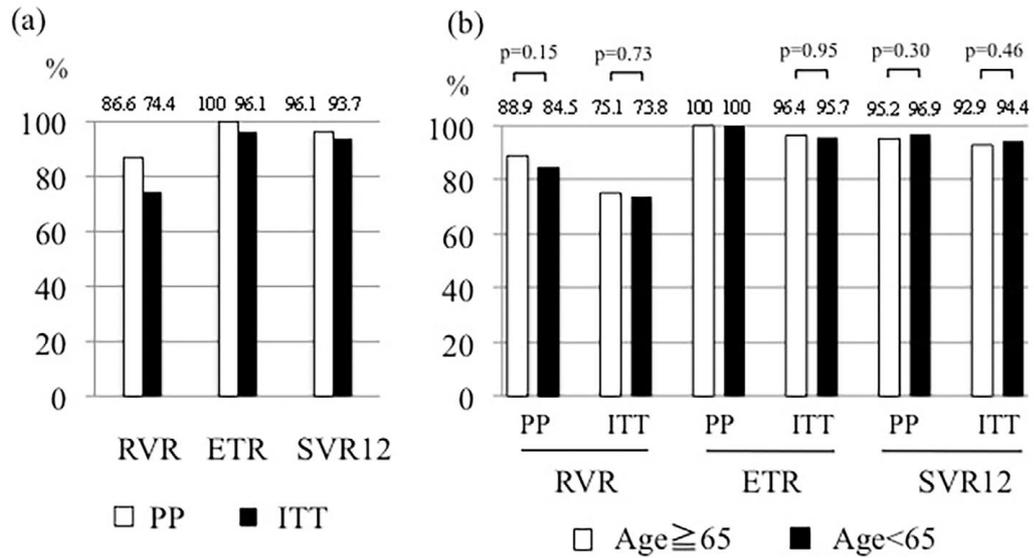
SVR12 率は HCC 治療歴のある対象で、ない対象に比較し有意に低かった (Fig 2)。

HCC 治療歴のある 33 例のうち 26 例 (78.8%) で SVR12 を達成した。

HCC 治療歴のある non-SVR 症例の特徴として、高齢である傾向があった。

しかし性別、IFN 治療歴、FIB-4 値、HCV-RNA 量、Hb 値、Plt 値、HbA1c 値、AFP 値、平均 RBV 投与量は SVR 群と non-SVR 群で差はなかった。 (Table 3)。

Fig 1



(a) 全患者のウイルス学的効果 (RVR, ETR, SVR12) のPP解析・ITT解析

(b) 65歳以上・未満でのウイルス学的効果の比較

RVR率はPP解析で88.9%(208/234)・84.5%(218/258)

ITT解析で75.1%(211/281)・73.8%(223/302)

ETR率はPP解析で100%(269/269)・100%(285/285)

ITT解析で96.4%(271/281)・95.7%(289/302)

SVR12率はPP解析で95.2%(260/273)・96.9%(284/293)

ITT解析で92.9%(261/281)・94.4%(285/302)

RVR, rapid virological response; ETR, end of treatment response;

SVR12, sustained virological response at 12 weeks after treatment

ITT, intention-to-treat analysis; PP, per protocol analysis

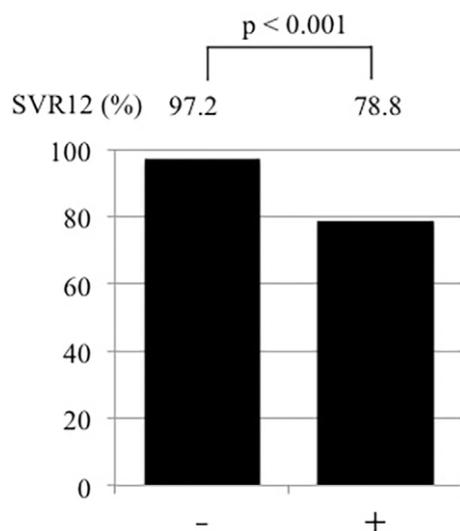
Table 2

Non-SVR 寄与因子の単変量解析・多変量解析（ロジスティック回帰分析）

Parameters	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Age \geq 65	0.63 (0.26-1.5)	0.30		
Gender Female	0.83 (0.35-1.97)	0.36		
History of HCC treatment	9.29 (3.49-24.7)	0.0001	8.05 (2.61-24.8)	<0.001
IFN : experienced	2.38 (0.97-5.84)	0.056		
Genotype 2a	1.78 (0.59-5.32)	0.30		
FIB-4 index \geq 3.3	2.53 (1.04-6.15)	0.039	0.93 (0.31-2.79)	0.90
HCV-RNA (LogIU/ml) \geq 5.15	5.64 (0.75-42.3)	0.093		
Hemoglobin (g/dl) < 13.9	1.45 (0.60-3.44)	0.40		
Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{l}$) < 23	0.70 (0.23-2.15)	0.54		
HbA1c (%) \geq 5.9	2.88 (0.84-9.85)	0.09		
AFP \geq 10.9	3.73 (1.45-9.59)	0.006	2.34 (0.77-7.03)	0.12
Initial RBV dose (mg/kg/day) \geq 12	1.01 (0.43-2.42)	0.97		
Average RBV dose (mg/kg/day) < 11.9	1.05 (0.43-2.55)	0.47		
RBV reduction (-)	1.65 (0.59-4.59)	0.34		
RBV adherence < 80%	1.53 (0.44-5.33)	0.51		

SVR, sustained virological response; RBV, ribavirin; OR, odds ratio; CI, confidence interval

Fig 2



HCC 治療歴のある群とない群での SVR12 (%)

+ : HCC 治療歴あり - : HCC 治療歴なし

Table 3 HCC 治療歴のある患者の背景

	overall n = 33	SVR n = 26	Non-SVR n = 7	p-value
Age (years)	72 (65-76)	71.5 (65-75)	73 (55-78)	0.04
Male / Female	23/10	17/9	6/1	0.30
IFN (naïve/experienced)	25/8	19/7	6/1	0.49
FIB-4 index	5.4 (3.6-7.1)	4.8 (3.6-7.9)	6.2 (2.2-7.1)	0.79
HCV-RNA (Log IU/ml)	5.8 (5.4-6.3)	5.9 (5.3-6.5)	5.6 (5.4-5.8)	0.18
Hemoglobin (g/dl)	13.1 (12.5-14.8)	13.0 (12.3-14.8)	14.2 (12.5-15.4)	0.49
Platelet count ($\times 10^4$ / μ l)	10.6 (7.8-14.9)	10.6 (7.8-14.9)	9.8 (6.1-14.9)	0.70
HbA1c (%)	6.2 (5.5-6.5)	6.3 (5.8-6.6)	5.9 (5.4-6.4)	0.58
AFP (ng/ml)	10.7 (4.5-39.7)	8.0 (3.7-26.9)	26.0 (6.8-48.6)	0.28
Average RBV dose (mg/kg/day)	11.1 (9.7-12)	10.9 (9.6-12)	11.1 (9.8-12.1)	0.75

Data are indicated median (interquartile) or number.

(3) 治療アドヒアランスと安全性

SOF+RBV 併用療法の治療アドヒアランスと安全性を調査した。

583 例の登録患者のうち 569 例(97.6%)に予定どおりの SOF が投与された。

一方 RBV は 84%に十分量が投与された。

65 歳以上で 65 歳未満と比較して RBV が減量となるが多かった(Table 4)。

3 例が Hb<8.5 g/dl で RBV 中止となり、うち 2 例は貧血が改善し RBV 再開となり

SVR12 を達成した。14 例が治療中断となり、うち 7 例が 65 歳以上であった。

中断の理由については Table 4 に記載した。症状のあった 7 例中 6 例が Grade 1 もしくは 2 であったが、本人の強い希望で中止した。1 例は Grade 3 の消化管出血で中止となった。中止例の SVR12 率は 14.3%(2/14, ITT)であった。

Table 4 貧血と治療中断

	overall n = 583	Age ≥ 65 n = 281	Age < 65 n = 302	p-value
Anemia (Hb < 10.0)	47 (8.0%)	37 (13.2%)	10 (3.3%)	<0.0001
Anemia (Hb < 8.5)	3 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0.60
RBV reduction	93 (16%)	59 (21%)	34 (11.3%)	0.001
Treatment discontinuation	14 (2.4%)	7 (2.5%)	7 (2.3%)	0.89
dizziness	2	0	2	
skin rash	2	1	1	
skin itching	1	1	0	
myalgia	1	0	1	
gastrointestinal bleeding	1	0	1	
social reasons	7	5	2	
Dropout after the treatment	3 (0.5%)	1	2	

(4) 栃木県内の 6 地域での SVR 率の比較

栃木県内と近隣地域での SVR12 率は他の本邦報告と同様に良好であった。人口密度は医療機関へのアクセスとも関連していたので(13, 14)、今回我々は栃木県内を 6 つの地域に分けて治療成績に地域間格差があるか検討をした(Fig 3a)。

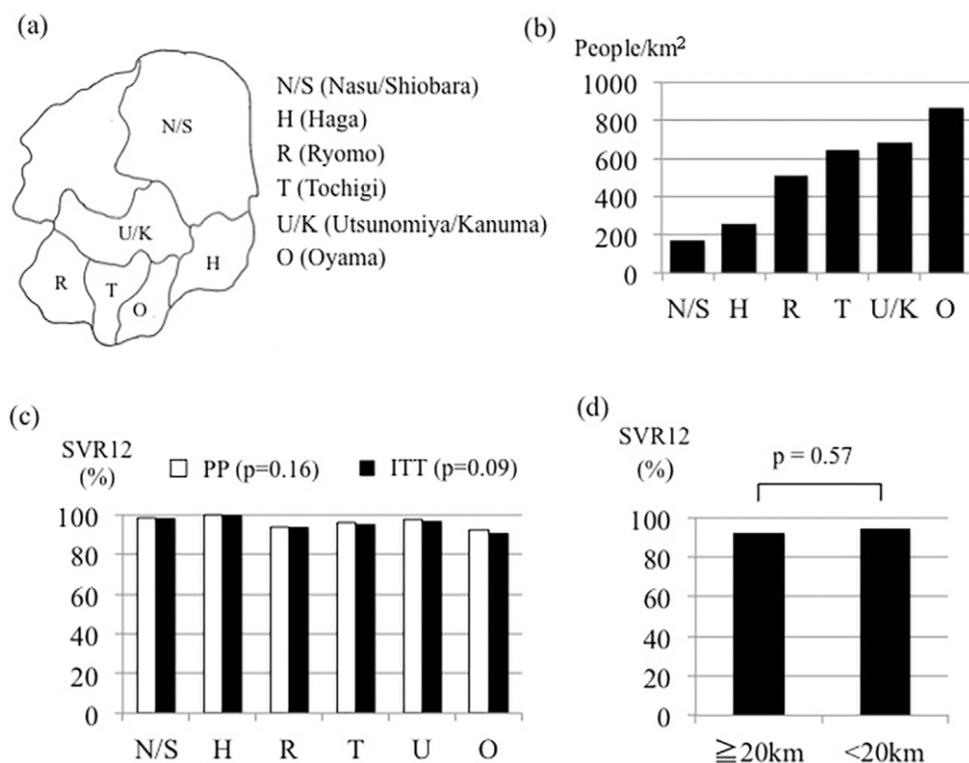
那須塩原地区と芳賀地区は人口密度が低く、小山地区、宇都宮/鹿沼地区、栃木地区、両毛地区は人口密度が高かった(Fig 3b)。

6 つの地域において、多くの異なる背景があった。それらは年齢、genotype 2a/2b、肝硬変患者の割合、FIB-4 値、Plt 値、ALT 値であった(Table 5)。

しかし SVR12 率は PP:92.7%-100%、ITT:91.9%-100%とほぼ同等であった(Fig 3c)。

また医療機関へのアクセスと SVR について検討を行ったが、自宅から医療機関までの距離 ($\geq 20\text{km}$, $< 20\text{km}$) と SVR12 は関連を認めなかった(Fig 3d)。

Fig 3



栃木県内における地域間格差

(a) 栃木県地図

(b) 人口密度

(c) 6地域間でのSVR12率の比較

PP解析: 那須塩原地区(N/S) 98.7%(78/79), 芳賀地区(H) 100%(32/32), 両毛地区(R) 93.8%(60/64), 栃木地区(T) 96.3%(103/107), 宇都宮/鹿沼地区(U/K) 97.4%(148/153), 小山地区(O) 92.7%(101/109)

ITT解析: 那須塩原地区(N/S) 98.7%(78/79), 芳賀地区(H) 100%(32/32), 両毛地区(R) 93.8%(61/65), 栃木地区(T) 95.4%(103/108), 宇都宮/鹿沼地区(U/K) 96.7%(148/153), 小山地区 91.9%(102/112)

ITT解析・PP解析いずれにおいても有意差なし(ITT解析 p=0.16 / PP解析 p=0.09)

(d) 自宅から医療機関までの距離が20km以上の群(n=25)と20km未満の群(n=154)のSVR12率の比較

Table 5 栃木県で登録された 543 例の背景

	Overall n = 543	Nasu/Shiobara n = 79	Haga n = 32	Ryomo n = 64
Age (years)	63 (54-71)	67 (57-73)	66 (60-72)	65 (55-73)
Male (%) / Female (%)	329 (60.6) / 214 (39.4)	39 (49.4) / 40 (60.6)	24 (75) / 8 (25)	42 (65.6) / 22 (34.4)
History of HCC treatment +/-	30 (5.5) / 513 (94.5)	2 (2.5) / 77 (97.5)	1 (3.1) / 31 (96.5)	5 (7.8) / 59 (92.2)
IFN (naïve/experienced)	435 (80.1) / 108 (19.9)	62 (78.5) / 17 (21.5)	26 (81.25) / 6 (18.75)	50 (78.1) / 14 (21.9)
Genotype 2a/2b	182 (50.1) / 181 (49.9)	10 (62.5) / 6 (37.5)	0 (0) / 3 (100)	31 (60.8) / 20 (39.2)
CH/LC	424 (78.1) / 119 (21.9)	60 (75.9) / 19 (24.1)	26 (81.25) / 6 (18.75)	42 (65.6) / 22 (34.4)
FIB-4 index	2.7 (1.6-4.6)	2.8 (1.7-4.3)	3 (1.7-4.8)	2.3 (1.4-4.2)
HCV-RNA (LogIU/ml)	6.2 (5.3-6.5)	6.3 (5.5-6.6)	6.15 (5.45-6.5)	6.3 (5.4-6.7)
Hemoglobin (g/dl)	13.8 (12.9-15)	13.8 (13.1-14.9)	14.4 (13.1-15.5)	13.5 (12.1-14.7)
Platelet count ($\times 10^4$ / μ l)	15.6 (11.1-20.8)	15.1 (11.4-19.3)	15.1 (10.7-18.8)	17.2 (12.4-22.4)
AST (U/L)	40 (26-66)	38 (29-56)	55 (28-69)	30 (22-47)
ALT (U/L)	42 (24-74)	38 (24-72)	60 (26-107)	27 (17-60)
HbA1c (%)	5.7 (5.4-6.3)	5.9 (5.5-6.4)	5.9 (5.4-6.4)	5.7 (5.4-6.1)
AFP	4.1 (2.6-7)	3.6 (2.4-5.5)	4.6 (2.1-8.9)	3.5 (2.4-5.7)

	Tochigi n = 107	Utsunomiya/Kanuma n = 152	Oyama n = 109	p-value
Age (years)	61 (49-68)	64 (54-73)	62 (55-68)	0.018
Male (%) / Female (%)	66 (61.7) / 41 (38.3)	90 (59.2) / 62 (40.8)	68 (62.4) / 41 (37.6)	0.166
History of HCC treatment +/-	5 (4.7) / 102 (95.3)	7 (4.6) / 145 (95.4)	10 (9.2) / 99 (90.8)	0.401
IFN (naïve/experienced)	83 (77.6) / 24 (22.4)	129 (84.9) / 23 (15.1)	85 (78) / 24 (22)	0.633
Genotype 2a/2b	36 (42.9) / 48 (57.1)	69 (55.2) / 56 (44.8)	36 (42.9) / 48 (57.1)	0.048
CH/LC	92 (86) / 15 (14)	126 (82.9) / 26 (17.1)	78 (71.6) / 31 (28.4)	0.012
FIB-4 index	2 (1.2-4)	2.8 (1.7-5.4)	3.2 (1.9-4.9)	0.029
HCV-RNA (LogIU/ml)	6.1 (5.2-6.5)	6.1 (5.2-6.5)	6.2 (5.4-6.5)	0.765
Hemoglobin (g/dl)	14.6 (13.3-15.6)	13.9 (13-14.9)	13.8 (12.7-15)	0.135
Platelet count ($\times 10^4$ / μ l)	18.5 (13.6-22.3)	15.0 (10.3-20.4)	13.9 (9.6-18.7)	0.0005
AST (U/L)	39 (27-68)	42 (26-73)	45 (26-73)	0.078
ALT (U/L)	47 (28-74)	41 (24-87)	46 (24-74)	0.004
HbA1c (%)	5.6 (5.4-6.3)	5.6 (5.3-6.1)	5.9 (5.4-6.7)	0.537
AFP	4 (3-7.5)	5 (2.8-7.7)	4 (2.8-9)	0.208

Data are indicated median (interquartile) or number (%). HCC, hepatocellular carcinoma; IFN, interferon; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HbA1c, hemoglobin A1c; AFP, alpha fetoprotein. p < 0.05 is statistically significant between six districts.

4. 考察

栃木県内での genotype 2 に対する IFN 治療の SVR 率は不良であったが、今回の DAA 治療では SVR12 率は 96.1%(PP)、93.7%(ITT) と良好であった。また背景や医療機関へのアクセスに違いはあったが、栃木県内の 6 つの地域において SVR12 に地域間格差は認めなかった。SOF+RBV 併用療法は医療アクセスの不良な地域においても有効であると思われた。

これまで SOF+RBV 併用療法における non-SVR 因子として肝硬変(9)、FIB-4 高値(12)などが報告されている。今回の研究では non-SVR となる要因を多く含んだ 65 歳以上の対象が多かったにも関わらず、良好な SVR12 を得ることができた。また 65 歳以上の集団では Hb 低値の傾向にあり、RBV の副作用による治療中断のリスクが高かったにも関わらず、SVR12 率がそれぞれ 95.2%(ITT)、92.9%(PP) と良好であった。これらの不利な背景であっても、他の臨床研究(9, 10, 11)と同等の成績であった。

さらに SOF+RBV 併用療法は安全で高い治療アドヒアランスを有していた。今回の研究では 97.6%(569/583) が治療を完遂した。その理由として SOF+RBV 併用療法は IFN 治療より治療期間が短く(12 週 vs 24 週)、通院の間隔も 2 週間に 2 回から 1 回へと通院頻度が低下した。また有害事象も少ないことも挙げられる。治療中にいくつか有害事象はあったが、ほとんどが CTCAE Grade 2 か、それ以下であった。有害事象や予期せぬことで治療中断となった 14 例の中でもほとんどが Grade 2 以下であり、1 例のみが Grade 3 の消化管出血を呈した。実際、中断の最も大きい理由は重篤な有害事象ではなく、患者の強い希望であった。IFN 治療では、治療アドヒアランスの低さが SVR 低下につながり、特に 65 歳以上の高齢者においてはそれが顕著であった(5)。SOF+RBV 併用療法は他の本邦報告(9, 10, 11)と同様に、高いアドヒアランスが高い SVR をもたらしたと考えられる。今回の検討では”HCC の治療歴”が新たな non-SVR の寄与因子として抽出された。genotype 1 の DAA 治療においても”HCC 治療歴”は non-SVR の寄与因子として報告され(17)、栃木県内だけの特別なことではないことがわかる。一般的に肝硬変の進行、65 歳以上の男性、FIB-4 高値は発癌のリスクとなる(18, 19)。今回の研究では HCC 治療歴のある患者において FIB-4 が高い傾向にある(Table 1, Table 3)。つまり FIB-4 値が多変量解析で交絡因子となっている可能性はある。HCV genotype 1 において DAA 治療中に発生する耐性変異も non-SVR のリス

ク因子であるが (17)、今回の研究では DAA 治療歴のある患者は含まれていない。

2004 年から 2006 年の栃木県内の多施設共同研究において HCV genotype 2 (120 例/126 例) および低ウイルス量 (<100KIU/ml) の genotype 1 (6 例/126 例) で SVR24 率は 66% であり、他の臨床研究 (2, 3) と比較して不良であった (15)。その理由として、RBV 投与開始用量が 10 mg/kg/day 未満と低いと SVR24 率が不良 (54.5%) であったことから、RBV 総投与量が低かった可能性があり、それが治療成績の悪化に寄与したことは否定できない。一方、今回の SOF+RBV 併用療法では貧血で RBV 減量を要し、RBV 総投与量が低い患者群が存在したが、SVR 低下には至らなかった。

我々は今回初めて地方における SOF+RBV 併用療法の治療成績に地域間格差がないことを示すことができた。また自宅から医療機関までの距離でも比較したが SVR 率に違いはなかった。統計学的な解析では栃木県内 6 地域全体で治療成績に有意差は認めなかったが、IFN 治療成績とは逆に人口密度の低い那須塩原地区や芳賀地区で成績が良好で、反対に人口密度の高い小山地区や両毛地区で成績が悪い傾向にあった。原因として、今回の研究で non-SVR の因子として抽出された HCC 治療歴患者の偏在が挙げられる。実際、那須塩原地区、芳賀地区で HCC 治療歴がある患者が少なく (那須塩原: 2.5%、芳賀: 3.1%)、小山、両毛地区で HCC 治療歴のある患者が多かった (小山: 9.2%、両毛: 7.8%)。これは HCC 治療のため都市部の病院に患者が紹介され、その後も同病院で SOF+RBV 併用療法が行われたためと思われる。栃木県内での genotype 1 における SOF/ledipasvir 治療の SVR12 率 (ITT 解析) において、人口密度の高い地域で 96.5% (190/197)、低い地域で 92.5% (49/53) であり、差は認めなかった ($p=0.208$) (unpublished data)。これらのデータから DAA 治療は genotype に関連なく、中断なく治療が完遂できれば高い治療効果が得られることが分かる。

この臨床研究の limitation としては本邦において医療機関へのアクセスが不良な地域は多く、アクセスに関係なく治療効果が得られることを証明するには国内でのより大規模な調査を要する。また本研究では NS5B の遺伝子変異や inosine triphosphatase genotype (ITPA) 遺伝子多型解析を行っていない。

しかし、以前の報告では SOF+RBV 併用療法の患者において NS5B の耐性変異を含めた耐性ウイルスは検出されなかった (11)。RBV 減量の良い予測指標として ITPA CC genotype があるが RBV 減量は non-SVR の寄与因子ではなかった。

他の研究でも RBV 減量は治療効果に影響しなかった (9, 10)。SOF+RBV 併用療法

の治療期間は12週間とIFN治療の24週間より短いので、RBV減量が治療成績に影響しなかった可能性もある。本邦でのgenotype 2の治療法として、現在ではSOF+RBV併用療法の他に、ombitasvir/paritaprevir/ritonavirとRBVの併用療法や、IFNとRBVをともに用いない、glecaprevir/pibrentasvirやSOF/ledipasvir療法も施行可能となっている。glecaprevir/pibrentasvir治療は、当地域におけるSOF+RBV併用療法不成功例にも良好な成績が得られ、報告した(20)。さらに非代償性肝硬変へのSOF/velpatasvir療法の治験も行われ(21)、投与が可能となった。genotype 2 HCV症例の治療におけるこれらの新規療法の有用性も期待されるが、まだ詳細な実臨床データは得られておらず、今回IFN治療で成績が不良であった地域にて、SOF+RBV併用療法が地域間格差なく良好な成績である実臨床データが得られたことは臨床的に有意義であると思われる。

5 結語

HCV genotype 2に対するIFN治療成績が不良であった栃木県と隣接地域においてもSOF+RBV併用療法の治療成績は良好であった。以前のIFN治療では治療成績に人口密度の違いによる地域間格差を認めたが、SOF+RBV併用療法では治療成績に地域間格差は認めなかった。

6 参考文献

- 1 Tanaka J, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Uchida S, Satake M. Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011. *J Viral Hepat.* 25: 363–372, 2018.
- 2 Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Masumoto A, Maruyama T, Nakamuta M, Enjoji M, Azuma K, Shimono J, Sakai H, Shimoda S, Hayashi J. Association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients: Project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *J Gastroenterol Hepatol.* 23: 1094–1104, 2008.
- 3 Kanda T, Imazeki F, Azemoto R, Yonemitsu Y, Mikami S, Kita K, Takashi M, Sunaga M, Wu S, Nakamoto S, Tawada A, Arai M, Kato K, Yoshida Y, Koma Y, Fujiwara K, Fukai K, Suzuki N, Yokosuka O. Response to peginterferon-alfa 2b and ribavirin in japanese patients with chronic hepatitis C genotype 2. *Dig Dis Sci.* 56: 3335–3342, 2011.
- 4 Murata C, Kondo T, Tamakoski K, Yatsuya H, Toyoshima H. Factors associated with life space among community-living rural elders in Japan. *Public Health Nurs.* 23: 324–331, 2006.

- 5 Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of peginterferon- α -2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 30: 527–537, 2010.
- 6 Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Bing Gao, Kimberly L. Garrison, Hadas Dvory-Sobol, Ishizaki A, Omote M, Diana Brainard, Steven Knox, William T. Symonds, John G. McHutchinson, Yatsushashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: An open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 21: 762–768, 2014.
- 7 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchinson JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 370: 1993–2001, 2014.
- 8 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT,

- McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med.* 368: 1867–1877, 2013.
- 9 Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Takahashi K, Higashi N, Kawano A, Dohmen K, Satoh T, Azuma K, Nakamuta M, Koyanagi T, Kato M, Shimoda S, Kajiwara E, Hayashi J. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 2 patients 65 and over with or without cirrhosis. *Antiviral Res.* 136: 37–44, 2016.
- 10 Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Shimada N, Abe H, Kato K, Okubo T, Arai T, Itokawa N, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Effectiveness and safety of community-based treatment with sofosbuvir plus ribavirin for elderly patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 49: 1029–1035, 2017.
- 11 Kanda T, Nakamura M, Yasui S, Haga Y, Tawada A, Suzuki E, Ooka Y, Takahashi K, Sasaki R, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Imazeki F, Yokosuka O. Treatment of Real-World HCV Genotype 2-Infected Japanese Patients with Sofosbuvir plus Ribavirin. *Biology.* 6: 30, 2017.
- 12 Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M, Kanto T, Mizokami M. Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 15: 566, 2015.

- 13 Monnet E, Collin-Naudet E, Bresson-Hadni S, Minello A, Di Martino V, Carel D, Jooste V, Gagnaire A, Evard P, Obert-Clerc B, Miguet JP, Hillon P. Place of residence and distance to medical care influence the diagnosis of hepatitis C: A population-based study. *J Hepatol.* 44: 499-506, 2006.
- 14 Monnet E, Ramée C, Minello A, Jooste V, Carel D, Di Martino V. Socioeconomic context, distance to primary care and detection of hepatitis C: A French population-based study. *Soc Sci Med.* 66: 1046-1056, 2008.
- 15 Sato T. Efficacy of peginterferon a-2b and ribavirin (PEG/RIBA) combination therapy in patients with chronic hepatitis C in Tochigi-Multicenter-retrospective study. *Clinic All-Round.* 60: 800- 805, 2011.
- 16 Richard K. Sterling, Eduardo Lissen, Nathan Clumeck, Ricard Sola, Mendes Cassia Correa, Julio Montaner, Mark S. Sulkowski, Francesca J. Torriani, Doug T. Dieterich, David L. Thomas, Diethelm Messinger, Mark Nelson. Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection. *Hepatology* June: 1317-1325, 2006.
- 17 Iio E, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Eguchi Y, Atsukawa M, Tsubota A, Abe H, Kato K, Kusakabe A, Miyaki T, Matsuura K, Matsunami K, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y. Clinical evaluation of sofosbuvir/ledipasvir

- in patients with chronic hepatitis C genotype 1 with and without prior daclatasvir/ asunaprevir therapy. *Hepatol Res.* 47: 1308–1316, 2017.
- 18 Butt AA, Ren Y, Lo Re V, Taddei TH, Kaplan DE. Comparing Child–Pugh, MELD, and FIB–4 to Predict Clinical Outcomes in Hepatitis C Virus–Infected Persons: Results from ERCHIVES. *Clin Infect Dis.* 65: 64–72, 2017.
- 19 Suh B, Park S, Shin DW, Yun JM, Yang HK, Yu SJ, Shin CI, Kim JS, Ahn E, Lee H, Park JH, Cho B. High liver fibrosis index FIB–4 is highly predictive of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *Hepatology.* 61: 1261– 1268, 2015.
- 20 Watanabe S, Miura K, Morimoto N, Murohisa T, Tano S, Tahara T, Okamura Y, Fukaya Y, Sato T, Iijima M, Numao N, Hirosawa T, Kurata H, Murayama K, Uehara K, Yoshizumi H, Nakazawa K, Sugaya H, Goka R, Nomoto H, Takaoka Y, Tsukui M, Isoda N, Yamamoto H. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir Combination Therapy for Patients with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Infection Who Failed HCV Eradication by SOF+RBV Treatment. *Kanzo.* 60, 2: 77–79, 2019.
- 21 Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourliere M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CAM, Mo H, Dvory–Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM,

McHutchinson JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 373: 2608–2617, 2015.