

## 高齢者 C 型慢性肝疾患に対する直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) の使用経験

石田 晃介 島上 哲朗 金子 周一

## 要約

**目的:** C 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法は、直接作用型抗ウイルス薬 (以下 DAA) の登場で高率にウイルス駆除が可能となった。今回、当院において DAA による抗ウイルス療法を施行した C 型慢性肝疾患症例を対象として、高齢者に対する DAA の有効性、安全性を検討した。**方法:** 金沢大学附属病院において DAA を導入した C 型慢性肝疾患症例のうち、2016 年 8 月までに治療終了後 12 週間目の持続的ウイルス学的著効 (Sustained Viral Response at week 12 after treatment is completed : SVR12) の判定が可能であった 223 例を対象とした。治療開始時の年齢が 70 歳以上を高齢群、70 歳未満を若年群として両群の臨床背景、抗ウイルス効果、有害事象を解析した。**結果:** 全 223 例中、高齢群は 79 例、若年群は 144 例であった。年齢は高齢群で  $75.5 \pm 4.4$  歳、若年群で  $58.1 \pm 9.8$  歳 (平均  $\pm$  SD)、最年長は 85 歳、最年少は 27 歳であった。性別は高齢群で有意に女性が多かった ( $p < 0.01$ )。血小板数は高齢群で  $13.7 \pm 6.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、若年群で  $15.9 \pm 7.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$  と有意に高齢群で低値であり ( $p = 0.02$ )、FIB-4 Index も高齢群で  $5.12 \pm 3.25$ 、若年群で  $3.48 \pm 2.89$  と有意に高齢群が高値であった ( $p < 0.01$ )。肝癌既往歴を有する症例は、高齢群で 79 例中 39 例、若年群で 144 例中 29 例であり、高齢群で有意に多かった ( $p < 0.01$ )。血清 AFP 値は高齢群で  $12.5 \pm 20.3$  ng/ml、若年群で  $15.7 \pm 22.3$  ng/ml と有意差は認めなかった。DAA 導入前の前治療は高齢群で 79 例中 49 例、若年群で 144 例中 63 例に治療歴があり、高齢群で有意に前治療歴を有する症例が多かった ( $p = 0.01$ )。治療効果は高齢群が 79 例中 71 例 (89.9%)、若年群が 144 例中 131 例 (91.0%) で SVR12 を達成しており、有意差は認めなかった。副作用中止は高齢群で 79 例中 4 例 (5.1%)、若年群で 144 例中 4 例 (2.8%) に認めたが、有意差は認めなかった。SVR12 達成後の肝発癌は高齢群で 79 例中 17 例、若年群で 144 例中 12 例に認め、有意に高齢群が多かった ( $p < 0.01$ )。**結論:** DAA の治療効果、副作用は両群間に差を認めず、高齢者においても安全に治療可能であった。しかし、高齢群では肝線維化進展例、肝癌治療歴を有する症例が多く、ウイルス駆除後の発癌に留意すべきである。

**Key words** C 型慢性肝疾患、直接作用型抗ウイルス薬、高齢者

(日老医誌 2017; 54: 375-380)

## 緒言

C 型肝炎ウイルス (HCV) は 1989 年に発見され<sup>1)</sup>、それまで非 A 型非 B 型肝炎とされていた肝炎の大部分が C 型肝炎であったことが明らかになった<sup>2,3)</sup>。本邦における HCV に対する抗ウイルス治療は、ウイルス発見直後よりインターフェロン (Interferon : IFN) 単独療法で開始された。その後、IFN に高分子ポリエチレン

グルコールを付与したペグインターフェロン製剤 (PEG-IFN) が使用可能となり、さらに PEG-IFN に経口薬 Ribavirin (RBV) を併用した PEG-IFN/RBV 療法が 2004 年から開始された。以降 PEG-IFN/RBV 療法は抗ウイルス療法の中心的役割を果たしてきたが、この治療法には多くの課題が存在した。1 点目は IFN の多彩な副作用のため治療薬を使用できない症例 (IFN 不適格) や治療を開始しても副作用のため治療中止を余儀なくされ

金沢大学附属病院消化器内科

受付日 : 2017. 2. 9, 採用日 : 2017. 4. 12

第 27 回日本老年医学会北陸地方会推薦論文

doi: 10.3143/geriatrics.54.375

る症例 (IFN 不耐容) が存在した事である。例えば、うつ病、間質性肺炎、自己免疫性疾患、汎血球減少を合併した患者は治療によりこれらが増悪する可能性があるため治療は不可能であった。また一般に65歳以上の高齢者もIFN製剤の投与は困難と認識されていた。2点目は、投与方法と治療期間である。PEG-IFN/RBV療法の治療期間は、24~72週間と長期間であり、さらにPEG-IFNは週一回の非経口投与であったため患者は少なくとも週一回の通院が必要であった。3点目は、十分な抗ウイルス効果が得られなかった事である。本邦における蔓延遺伝子型である1b型に対する、PEG-IFN/RBV療法のウイルス駆除 (Sustained Viral Response ; SVR) 率は、約50%であった。PEG-IFN/RBV療法の治療効果に関わる因子として、性別、年齢、治療前のウイルス量、肝線維化、ウイルス側因子 (CoreやNS5Aのアミノ酸変異)、19番染色体のIL28B遺伝子近傍の一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms ; SNPs) などが報告された。特に、IL28BのSNPは極めて重要な因子であり、rs80999917位でnon-major alleleのGを有する群 (TG/GG) では、major alleleであるTTを有する患者に比べて治療効果が低下することが報告され<sup>4)</sup>、特にIL28B non-major alleleの患者に対しても有効な治療法の開発が望まれた。

1998年のHCVレプリコンの報告以降、HCVの培養細胞における感染系が確立された<sup>5)</sup>。それに伴い、HCV複製に必須なウイルス蛋白の働きを抑制する薬剤である直接作用型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals ; DAA) の開発が行われた。DAAは、ウイルス蛋白に特異的に作用するため、IFNに比べて極めて副作用が少なく、さらに経口投与が可能であるという特徴を有する。

本邦ではまずDAAは、PEG-IFN、RBVとの併用により使用が可能となった。2011年にDAAの一つでNS3/4A阻害剤であるtelaprevir、2012年にはsimeprevirとPEG-IFN、RBVの3剤併用療法が保険収載された。IFN治療再燃例でのSVR率は約90%以上と高率であったが、IFN製剤を用いた前治療無効例ではSVRは40~50%にとどまった。前治療無効例の大部分は前述のIL28B non-major症例であり、DAAをPEG-IFN、RBVと併用してもIL28B SNPs non-majorが難治要因であった。またIFN不適格・不耐容例の治療は依然として抗ウイルス療法が困難であった。しかし、2014年に

本邦初のIFN製剤を使用しない、いわゆるインターフェロンフリーの治療薬となるdaclatasvir + asunaprevir (DCV + ASV) 療法が保険収載された。本邦で行われた不適格・不耐容、前治療無効例を対象としたDCV + ASV療法の第III相の臨床試験では、84.7%でSVRが得られ、IL28B SNPsは治療効果に影響を与えなかった<sup>6)</sup>。またIFN併用治療であるsimeprevirの臨床試験は年齢規定の上限が70歳であったが、インターフェロンフリーのDCV + ASV療法の第III相臨床試験は年齢規定の上限が75歳と70歳以上の症例にも対象が広がった。以降次々と新規のDAAが保険収載され、いずれのDAAにおいても本邦における臨床試験で95~100%のSVRが得られている。またいずれのDAAも経口投与で、治療期間は12~24週間と短く、IFN製剤と比べて極めて副作用が少ない。そのため現在DAAが抗ウイルス療法の中心をはたしており、高齢者を含む多くのC型慢性肝疾患症例に対して使用されているが、市販後の高齢者に対する安全性や有効性は不明である。そこで本研究では、当院においてインターフェロンフリーのDAAによる抗ウイルス療法を行った症例を対象に、高齢者に対するDAAの抗ウイルス効果、安全性を解析した。

## 方法

### 1. 対象症例

当院でインターフェロンフリーのDAAを用いた抗ウイルス療法を施行したC型慢性肝疾患症例のうち、2011年2月から2016年3月にかけて抗ウイルス療法が開始され、2016年8月までに治療終了後12週間目のSVR (SVR12) の判定が可能であった223例を対象とした。使用したDAAは遺伝子型1型ではDCV + ASV、sofosbuvir (SOF) / ledipasvir (LDV)、ombitasvir (OBV) / paritaprevir (PTV) / ritonavir (r)、遺伝子型2型ではSOF + RBVであった。治療開始時の年齢が70歳以上を高年齢群、70歳未満を若年群と定義し、比較検討した。

### 2. 解析項目

年齢、男女比、肝線維化、治療前肝臓既往の有無、治療開始時血清AFP値、治療効果、副作用中止、抗ウイルス薬の減量・休薬、SVR後肝発癌について解析した。肝線維化については治療開始時の血小板数およびFIB-4

表1 臨床背景

	高齢群	若年群	p 値
総症例数 (例)	79	144	
平均年齢 (歳)	75.5 ± 4.4	58.1 ± 8.1	
男女比 (男/女)	25/54	79/65	p < 0.01
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μl)	13.7 ± 3.7	15.9 ± 5.9	p = 0.02
FIB-4 index	5.12 ± 3.25	3.48 ± 2.89	p < 0.01
肝癌既往 (あり/なし)	39/40	29/115	p < 0.01
AFP (ng/ml)	12.5 ± 20.3	15.7 ± 22.3	n.s.
前治療 (あり/なし)	49/30	63/81	p = 0.01
遺伝子型 (Group1/2)	69/10	130/14	n.s.

※平均値 ± SD, n.s. : not significant

表2 抗ウイルス効果

治療法	高齢群 (SVR12/症例数)	若年群 (SVR12/症例数)
DCV + ASV	30/35 (85.7%)	55/63 (87.3%)
OBT/PTV/r	3/3 (100%)	10/10 (100%)
SOF/LDV	28/31 (90.3%)	53/57 (92.9%)
SOF + RBV	10/10 (100%)	13/14 (92.8%)
total	71/79 (89.9%)	131/144 (90.9%)

DCV + ASV : Daclatasvir + Asunaprevir

OBT/PTV/r : Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

SOF/LDV : Sofosbuvir/Ledipasvir

SOF + RBV : Sofosbuvir + Ribavirin

Index<sup>7)</sup>を用いて評価した。FIB-4 Index は FIB-4 Index = 年齢 [歳] × AST [IU/L] / (血小板数 [10<sup>9</sup>/L] × √ALT [IU/L]) (ただし血小板数 [10<sup>9</sup>/L] = 血小板数 [10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>] × 10) から算出され、肝線維化とともに上昇することが報告されている。治療効果は SVR12 達成を治療成功、SVR12 未達成を治療不成功とした。

統計学的解析法として、2 群間の平均値の比較は t 検定を用い、2 × 2 分割表の比較にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。なお、本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて行った。

## 結果

全 223 例中、高齢群は 79 例、若年群は 144 例であった。年齢は高齢群で 75.5 ± 4.4 歳、若年群で 58.1 ± 9.8 歳 (平均年齢 ± SD) であった。高齢群の最年長は 85 歳、若年群の最年少は 27 歳であった。高齢群は、女性 54 例、男性 25 例、若年群は、女性 65 例、男性 79 例と高齢群で有意に女性が多かった (p < 0.01)。血小板数は高齢群で 13.7 ± 6.4 × 10<sup>4</sup>/μl、若年群で 15.9 ± 7.0 × 10<sup>4</sup>/μl と有意に高齢群で低値であった (p = 0.02)。また FIB-4 Index は高齢群 5.12 ± 3.25、若年群 3.48 ± 2.89 (平均値 ± SD) と高齢群で有意に FIB-4 Index が高値であり (p < 0.01)、高齢群に線維化進展例が多く含まれていることが示唆された。DAA 導入前の肝癌既往歴を有する症例は、高齢群 79 例中 39 例、若年群 144 例中 29 例であり、有意に高齢群で肝癌の既往が多かった (p < 0.01)。血清 AFP 値に関しては、高齢群 12.5 ± 20.3 ng/ml、若年群 15.7 ± 22.3 ng/ml (平均値 ± SD) と有意差は認めなかった。DAA 導入前の前治療歴の有無は、高齢群 79 例中 49 例、若年

群 144 例中 63 例に治療歴を認め、高齢群で有意に治療歴のある症例が多かった (p = 0.01) (表 1)。

ウイルス学的治療効果は、高齢群では 79 例中 71 例 (89.9%) で SVR12 を達成し、若年群では 144 例中 131 例 (90.9%) で SVR12 を達成し、両群間に有意差は認めず、治療歴の有無に関わらず両群間で同等の治療効果であった。治療法別の検討では、DCV + ASV は 98 例で施行され、高齢群 35 例、若年群 63 例であった。高齢群 35 例中 30 例 (85.7%)、若年群 63 例中 55 例 (87.3%) で SVR12 を達成した。SOF/LDV は 88 例で高齢群は 31 例、若年群は 57 例であった。高齢群 31 例中 28 例 (90.3%)、若年群 57 例中 53 例 (92.9%) で SVR12 を達成した。OBT/PTV/r は 13 症例で高齢群は 3 例、若年群は 10 例であった。高齢群は 3 例中 3 例 (100%)、若年群 10 例中 10 例 (100%) で SVR12 を達成した。SOF + RBV は 24 症例で高齢群は 10 例、若年群は 14 例であった。高齢群は 10 例中 10 例 (100%)、若年群 14 例中 13 例 (92.8%) で SVR12 を達成した (表 2)。SVR 後の肝発癌は、高齢群で 79 例中 17 例 (404 日 ± 158 日)、若年群で 144 例中 12 例 (464 日 ± 286 日) (平均観察期間 ± SD) に認め、有意に高齢群で多かった (p < 0.01)。そのうち DAA 導入前に肝癌既往がない症例は高齢群 2 例、若年群 3 例であり、両群間に有意差は認めなかった。

副作用中止は高齢群で 79 例中 3 例 (3.8%)、若年群で 144 例中 4 例 (2.8%) に認め、両群間に有意差は認めなかった。各治療法別に検討すると、DCV + ASV は高齢群 35 例中 3 例、若年群 63 例中 3 例で副作用中止を認め、OBT/PTV/r は高齢群では中止例は認めず、若年群 10 例中 1 例に副作用中止を認めた。SOF/LDV および SOF + RBV では副作用中止例は認めなかった。なお、DCV

表3 有害事象

A) 中止例			
治療法	高齢群 (中止例/全例)	若年群 (中止例/全例)	p 値
ASV + DCV	3/35	3/63	n.s.
副作用内訳	肝障害 肝障害 薬疹	肝障害 血小板減少 精神疾患の増悪	
OBT/PTV/r	0/3	1/10	n.s.
副作用内訳		血小板減少	
SOF/LDV	0/31	0/57	n.s.
SOF + RBV	0/10	0/14	n.s.
計	3/79	4/144	n.s.
B) RBV 減量			
	高齢群	若年群	p 値
SOF + RBV (減量例/全例)	4/10	1/14	n.s.

+ ASV の副作用中止症例 6 例のうち 3 例は肝障害 (いずれも Grade3) による中止であった。抗ウイルス薬の減量・休薬に関しては、SOF + RBV の高齢群で 10 例中 4 例、若年群 14 例中 1 例に RBV の減量を要し、両群間に有意差は認めなかった。なお、これらの RBV 減量を要した症例の全例で SVR12 を達成した (表 3)。

## 考 察

HCV 感染に伴う C 型慢性肝炎・肝硬変は我が国の肝臓の原因の多数を占め、1991 年では約 70% を占めていた。近年は治療の進歩によりその割合は減少しつつあるが、未だ原因の 60% 近くを占めている<sup>8)</sup>。我が国の HCV 感染者は高齢者に多く、近年では HCV 感染者の年齢比率は 50 歳未満の症例が 8% に対して、50 歳代 16%、60 歳代 34%、70 歳代以上 42%<sup>9)</sup>と報告されている。また高齢者の HCV 感染率が高い我が国では、他の先進国に比べ、HCV 感染率の割に肝発癌率が高いという特徴を有している<sup>10)</sup>。従って高齢者の C 型慢性肝炎・肝硬変に対する治療が、本邦における肝疾患関連死の抑制のために極めて重要である。DAA は、経口投与で、治療期間も短期間であるため、IFN 製剤を用いた抗ウイルス療法に比べ高齢者への忍容性は高いと考えられる。そのため DAA は、高齢者の C 型慢性肝炎、肝硬変症例に対して有用な治療選択肢となりうるが、高齢者に対する治

療成績に関しての情報は乏しい。そこで今回我々は、高齢者 C 型慢性肝炎症例に対する DAA 治療の現状を明らかにすることを目的とし、当院での DAA により抗ウイルス療法を施行された症例を若年群と高齢群に分け、抗ウイルス効果や安全性などを比較、解析した。

治療成績については高齢群、若年群に有意差はなく同等の治療効果を認めた。国内第 3 相試験では DCV + ASV は 84.7% で SVR12 を達成し、SOF/LDV は 100%、OBT/PTV/r は 91~98%、SOF + RBV は 97% でそれぞれ SVR12 を達成していたが<sup>6(11)~13)</sup>、その多くが年齢の中央値は 60 歳代前半であった国内第 3 相試験の成績と今回の我々の検討での成績は概ね同等の治療成績であった。この結果からは、DAA は、高齢者においても十分な抗ウイルス効果を有することが明らかになった。

副作用中止に関しても高齢群と若年群で有意差は認めず、高齢群においても安全に治療が可能であった。治療法別では、DCV + ASV 療法で副作用中止例が多い傾向を認め、特に肝障害には注意を要すると思われた。

一般に、IFN 治療により SVR が達成されると肝発癌症リスクは有意に低下すると報告されており、Asahina らは、IFN 治療終了後 5 年、10 年における肝発癌率は非 SVR 例で 6.9%、21.9% であったのに対し、SVR 例では 2.3%、5.5% であったと報告している<sup>14)</sup>。Yoshida らは、2,890 例で大規模後ろ向き研究での検討を行い、IFN 投与により SVR を得られた症例での発癌リスク比は非 SVR 例に比し 0.197 倍であったと報告している<sup>15)</sup>。また Asahina らは IFN 治療により SVR が得られたとしても、高齢者は若年者に比較して SVR 後の発癌抑制効果が弱いことを報告している<sup>16)</sup>。SVR 後肝発癌のリスク因子として、高齢、男性、線維化進展もしくは肝硬変合併、飲酒歴、糖尿病の合併あるいは AFP や  $\gamma$ GTP 高値などの因子が挙げられている<sup>17)~21)</sup>。今回の検討では、SVR 後の肝発癌は、高齢群で有意に多かった。しかし、これは高齢群で肝臓治療歴を有する症例を多く含んでいるためと考えられ、実際、肝臓治療歴を有しない症例では、現時点では両群間の肝発癌に有意差を認めなかった。高齢群では、IFN 後の SVR 後肝発癌のリスク因子であった高齢者及び肝線維化進展例を多く含んでいるため、今後も SVR 後の肝臓に留意した慎重な経過観察が肝要と考えられる。さらに DAA 治療により得られた SVR が IFN 製剤と同様に肝発癌症リスクの低下効果を有するか、肝臓治療歴を有する症例に対する DAA の適応、肝

癌再発抑制効果に関しても明らかにすべきと考えられる。

今回の解析で、DAA治療は高齢群においても若年群同等の抗ウイルス効果、安全性が期待できることが明らかになった。DAAの登場により、C型慢性肝疾患症例に対する抗ウイルス療法は、年齢にかかわらず可能になった。しかし、何歳までを治療適応にすべきかについてのコンセンサスは得られていない。高齢になるほど併存疾患を多く有している症例が増えると考えられ、治療適応の決定には総合的な判断が必要となる。さらにDAAの薬価はいずれも非常に高額であり、医療経済的な観点からの検討も必要である。

## 結語

DAAの治療効果、副作用は両群間に差を認めず、高齢者においても安全に治療可能であった。しかし高齢群では肝線維化進展例、肝臓治療歴を有する症例が多く、今後ウイルス排除後の肝発癌に留意すべきである。DAA治療後の長期予後など今後解析すべき課題は多く、高齢者における治療対象症例の選択には総合的な判断が必要と考えられる。

謝辞

本稿の要旨は第27回日本老年医学会北陸地方会で発表した。

## 文献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- 2) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gido Y, Yoshizawa K, Nakano Y, et al.: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-675.
- 3) Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, et al.: Along-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 98-104.
- 4) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al.: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-1109.
- 5) Lohmann V, Körner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R: Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285: 110-113.
- 6) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al.: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-2091.
- 7) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al.: Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325.
- 8) 建石良介, 小池和彦: 犬山シンポジウム非B非C肝臓病調査 2012.
- 9) 黒崎雅之, 泉 並木: 高齢者へのDAA治療. *肝胆膵* 2013; 67 (6): 1008-1015.
- 10) 朝比奈靖浩: 高齢者C型肝炎における抗ウイルス治療の考え方. *Mebio* 2014; 31 (10): 49-55.
- 11) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, et al.: Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014; 21: 762-768.
- 12) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al.: Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 645-653.
- 13) Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, Sato K, Rodrigues L Jr, Setze C, et al.: Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2015; 61: 1523-1532.
- 14) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, et al.:  $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 58: 1253-1262.
- 15) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata 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* 1994; 131: 174-181.
- 16) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al.: Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52: 518-527.
- 17) Tokita H, Fukui H, Tanaka A, Kamitsukasa H, Yagura M, Harada H, et al.: Risk factors for the development of

- hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 20: 752–758.
- 18) Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Habu D, et al.: Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2017; 27: 186–191.
- 19) Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, et al.: Hepatocarcinogenesis following HCV RNA eradication by interferon in chronic hepatitis patients. *Intern Med* 2008; 47: 1637–1643.
- 20) Hung CH, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Lin CY, et al.: Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. *Int J Cancer* 2011; 128: 2344–2352.
- 21) Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, Hsieh MH, Yang HL, Hsieh MY, et al.: Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2014; 61: 67–74.

## The use of direct-acting antivirals in the treatment of elderly patients with hepatitis C Virus infection

Kosuke Ishida, Tetsuro Shimakami and Shuichi Kaneko

### Abstract

**Aim:** Antiviral treatment for hepatitis C infection in elderly patients has been dramatically improved by direct-acting antivirals (DAAs). DAAs are easy to use as they are administered orally and the treatment periods are shorter. Furthermore, they are associated with fewer adverse effects. In this study, we sought to analyze the efficacy and safety of DAAs in HCV-infected elderly patients.

**Method:** We analyzed 223 HCV-infected patients who were treated with DAAs in Kanazawa University Hospital, Japan. As of August 31, 2016, all of the patients were observed to have achieved a sustained viral response by the 12th week of treatment (SVR12). We categorized patients into two groups. Group one included 79 patients (average age 75.5 years; range 70–85 years). Group two included 144 patients (average age, 58.1 years; range 27–69 years). Group one included more female patients.

**Results:** The platelet count of Group one was significantly lower than that of Group two. The FIB-4 index of Group one was significantly higher than that of Group two. Group one included a greater number of patients with a history of hepatocellular carcinoma (HCC) before the administration of DAAs. The SVR12 rate and rate of drop-out due to adverse effects did not differ between the two groups to a statistically significant extent. The rate of HCC occurrence after SVR in Group one was higher than that in Group two.

**Conclusion:** Our study shows that DAAs can be used for older patients and that the antiviral efficacy and safety are similar to the efficacy and safety in younger patients.

**Key words:** Hepatitis C Virus-related chronic liver disease, Direct-acting Antivirals, Elderly patients (*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2017; 54: 375–380)

---

Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital