<短 報>

Asunaprevir/daclatasvir 療法により難治性の帯状疱疹が出現した
超高齢 C 型肝炎変症例多羅尾和郎^{1)*} 小松 弘一²⁾

緒言：Asunaprevir/daclatasvir が発売されて約 1 年半がすぎ全国で夥しい症例に使用されてきたが、その副作用としての重篤な感染症の報告は数少ない。C 型肝炎変症の 82 歳の女性に同療法を施行したところ、投与 6 週目に著しい倦怠感、食思不振、体重減少をきたした後に左上下腹部から左臀部にかけて広範な帯状疱疹が出現したが sustained virologic response (SVR24) を達成した例を経験したので報告する。

症例：82 歳、女性。主訴：全身倦怠感。既往歴：32 歳で卵巣嚢腫の手術時に輸血した。70 歳より高血圧にて治療されていた。家族歴：特記事項なし。飲酒歴：なし。現病歴：2005 年 5 月に C 型肝炎慢性肝疾患の精査のため当クリニックを受診。6 月に当クリニックで行った超音波所見にて肝内エコーは粗糙で肝右葉の萎縮著明、脾腫著明で肝硬変と診断した。先の 4 月に神奈川県立がんセンターで行われた MRI 検索でも肝左葉の肥大と著明な脾腫より肝硬変と診断されている。血小板数は $6.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低値であった。食道内視鏡所見では極細の F₁ varix が一条認められたのみで、その後も静脈瘤の増強はなかった。

2008 年初め頃より脾腫による汎血球減少症が出現し、白血球数 $2,300 \sim 3,000/\mu\text{L}$ 、赤血球数 $360 \times 10^4 \sim 370 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、血小板数 $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ となった為、2008 年 6 月 11 日横浜市立市民病院にて脾動脈塞栓療法を施行した。

2014 年 11 月に行った HCV 群別検査では Group 1 であり HCV-RNA は 6.0 LIU/mL (リアルタイム PCR 法)であり、HCV 遺伝子変異検索 (PCR-invader assay, BML 社、埼玉)では Y93H は陰性 (H<1%)であったので、Child-Pugh score 5 点で Child A であると確認後、2014 年 12 月 3 日より daclatasvir 60 mg 1 日 1 回と

asunaprevir 100 mg 1 日 2 回 (計 200 mg) 内服の経口 2 剤投与を開始した。開始直前の諸検査成績を Table 1 に示す。経過は順調で 2 週目に HCV-RNA 定量は $<1.2 \text{ LIU/mL}$ (リアルタイム PCR 法)、AST 19 U/L 、ALT 11 U/L となり、4 週目に HCV-RNA 定量検出せず、AST 19 U/L 、ALT 12 U/L となり、以後 HCV-RNA 量は検出せずが続いた。

2 剤投与開始後 6 週が終わりかけた 2015 年 1 月 13 日より、易疲労感と食思不振が急激に出現し、殆ど寝たきりになり、家人の作ったお粥を少量とるだけとなった (共に Grade 3)。1 月 17 日に経口 2 剤は中止した。その後 1 月 27 日になり、食思不振はなくなったが、左側の上下腹部と左臀部に広範囲に帯状疱疹が出現した。体重減少が著明で 50.1 kg から 40.2 kg に約 10 kg 減少した。

帯状疱疹はファムシクロビル (ファムビル) で治療した。eGFR 38.0 mL/min の腎障害があったので、1 月 27 日よりファムビル (250) 2 錠で治療を開始したが、やや増悪したので、1 月 30 日より 3 錠に増量し経過をみたがなかなか改善しないので 2 月 13 日まで計 18 日間ファムビルを使用した。鎮静化してきたので 2 月 14 日以降はゾピラックス (アシクロビル) の軟膏と痛み止めのリリカ (プレガバリン) を 3 月 24 日まで 38 日間使用し、発疹および神経痛はかなり改善した。3 月 14 日頃より食欲も改善し、全身状態も改善した。その後リリカは 4 月後半まで使用中止した。

なお、この症例では HCV-RNA 量は経口 2 剤投与を中止した 1 月 17 日より現在まで検出せずが続き SVR24 (完全著効) を達成した (Fig)。

考察：C 型肝炎慢性肝疾患に対する asunaprevir/daclatasvir 2 剤併用療法の副作用報告における感染症に関する記載は初期の基調となる論文には殆ど記載されていない^{1)~3)}。さらに、同併用療法に関する国内第 2a 相および第 3 相臨床試験成績⁴⁾をみても、副作用としての感染症としては、鼻咽頭炎 255 例中 13 例 (5.1%)、気管支

1) たらお内科・消化器科

2) 横浜市立市民病院

*Corresponding author: nrg18449@nifty.com

<受付日2015年12月15日><採択日2016年5月9日>

Table 1 Laboratory data at the beginning of the dual therapy (asunaprevir/daclatasvir) and at the time of occurrence of wide spread herpes zoster

	At the beginning of dual therapy	At the time of occurrence of wide spread herpes zoster
Peripheral blood		
WBC	3,270 / μ L	2,580 / μ L
RBC	329×10^4 / μ L	347×10^4 / μ L
Hb	9.1 g/dL	9.8 g/dL
Ht	29.5 %	30.3 %
PLT	10.9×10^4 / μ L	12.3×10^4 / μ L
Coagulation		
PT	79.2 %	90.5 %
PT-INR	1.12	1.05
Blood chemistry		
TP	6.7 g/dL	7.1 g/dL
Alb	3.6 g/dL	3.8 g/dL
T-Bil	0.6 mg/dL	0.5 mg/dL
AST	32 U/L	23 U/L
ALT	21 U/L	10 U/L
LDH	220 U/L	182 U/L
ALP	172 U/L	162 U/L
γ -GTP	21 U/L	18 U/L
BUN	27.5 mg/dL	28.8 mg/dL
Cr	0.93 mg/dL	1.12 mg/dL
T-chol	142 mg/dL	160 mg/dL
Glu	105 mg/dL	103 mg/dL
Viral marker		
HBs-Ag	(-)	/
HCV Ab	(+)	/
HCV-RNA	6.0 L.IU/mL	(-)
HCV genotype	I	/
HCV Y93H	<1%	/
IL28B	TT	/
Tumor marker		
AFP	4.6 ng/mL	3.3 ng/mL
PIVKA-II	16 mAU/mL	20 mAU/mL
Hemogram		Baso 0.3 % Eosino 0.5 Neutro 58.1 Lymph 32.4 Mono 8.7

炎2例(0.8%), その他胃腸炎, 歯肉炎, インフルエンザ, マイコバクテリウム感染, 口腔ヘルペス, 歯肉炎, 肺炎が各1例(0.4%)に報告されているのみで帯状疱疹発症例についての記載はまったくない⁴⁾.

C型肝炎硬変症の82歳の女性に同療法を施行したところ, 著しい倦怠感, 食思不振, 体重減少をきたした後

に広範な難治性帯状疱疹が出現したがSVR24を達成した例を経験したので報告した.

索引用語: C型肝炎硬変症, daclatasvir, 帯状疱疹

文献: 1) Chayama K, Takahashi S, Toyoda J, et

Fig. Clinical course of the patient (82 y.o. female, HCV-associated LC)

al. Hepatology 2012; 55: 742—748 2) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. J Hepatol 2013; 58: 655—662 3) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Hepatology 2014; 59: 2083—2091 4) 熊田博光, 鈴木義之, 池田健次, 他. 「NS5A 阻害剤 Daclatasvir と NS3 阻害剤 Asunaprevir の併用療法についての国内第 3 相臨床試験成績報告」, 2013, p2087

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

英文要旨

A case of liver cirrhosis type C (82 y.o. female) treated with asunaprevir/daclatasvir who suffered from severe fatigue and anorexia (Grade 3) associated with wide spread herpes zoster at 6 weeks of treatment

Kazuo Tarao^{1)*}, Hirokazu Komatsu²⁾

A-82 year old woman with liver cirrhosis type C (Child A) was treated with asunaprevir/daclatasvir. At 6 weeks of the treatment she suddenly suffered from severe fatigue and anorexia (Grade 3). Her body weight was reduced from 50.1 to 40.2 kg. The treatment was discontinued. After that wide spread herpes zoster from left upper and lower abdomen to buttocks appeared. The herpes zoster was treated with famciclovir and aciclovir ointment. It took about 2 months to recover from herpes zoster. HCV-RNA was continuously negative since then and finally she achieved SVR 24. The reason why wide spread herpes zoster appeared in this patient seemed to be immunodeficiency due to, severe weight loss, old age and leukopenia.

Key words: liver cirrhosis type C, daclatasvir, herpes zoster

Kanzo 2016; 57: 295—298

1) Tarao's Gastroenterological Clinic

2) Department of Gastroenterology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

*Corresponding author: nrg18449@nifty.com