

氏 名 ・ (本籍)	安次嶺 拓馬 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第964号
学位授与の日付	平成30年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Efficacy and safety of treatment with daclatasvir and asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1 (ジェノタイプ1のC型肝炎ウイルスに対するダグラタスビルとアスナプレビルを用いた治療の有効性と安全性)
論文審査委員	(主査) 教授 後藤 明輝 (副査) 教授 山田 祐一郎 教授 高橋 勉

学位論文内容要旨

Efficacy and safety of treatment with daclatasvir and asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1

(ジェノタイプ 1 の C 型肝炎ウイルスに対するダクラタスビルとアスナプレビルを用いた治療の有効性と安全性)

申請者氏名 安次嶺 拓馬

研究目的

C 型肝炎に対する治療は、長らくインターフェロン (IFN) を中心とした治療が行われてきた。しかしながらジェノタイプ 1 の C 型肝炎治療奏効率は高くなく、副作用も多くみられた。2011 年からは IFN 製剤と DAA 製剤併用で良好な治療成績は向上したが、重篤な副作用の出現や IFN 不適格な症例など治療困難例があった。

2014 年に IFN-free で DAA 製剤のみの治療が認可され、良好な治療成績と安全性が報告された。ジェノタイプ 1 の C 型肝炎に対する IFN-free であるダクラタスビル (DCV) ・アスナプレビル (ASV) 併用療法の有効性と安全性を評価し報告する。

研究方法

登録された 253 例に対して、24 週間の DCV/ASV 併用療法を行った。内服開始から 4 週間後、12 週間後、24 週間後、36 週間後、48 週間後にそれぞれウイルス量を測定し、48 週後にウイルス消失が維持できている症例を SVR (sustained viral response) が得られたものと判定した。副作用は WHO の grade に従って評価した。

研究成績

患者背景は登録された 253 例のうち、背景肝は 67.2% で慢性肝炎、32.8% で肝硬変、男女比は 111 例 (43.9%) が男性、142 例 (56.1%) が女性、平均年齢は 69.3 ± 0.6 歳、HCV-RNA の平均は $6.0 \pm 0.041 \log \text{IU/mL}$ であった。背景肝や男女の割合に有意な差はみられなかった。NS5A 変異は 11.1% にみられた。過去の治療歴は 47.8% がなし、43.1% が IFN 治療歴あり、8.3% がプロテアーゼインヒビター (PI) を用いた治療歴があり、0.8% が詳細不明であった。

登録された 253 例において、218 例が内服の中止・減量なく終了後 24 週間の経過を追えた。そのうち 203 例で SVR が得られ、15 例で SVR が得られなかった。35 例で内服の中止や減量、あるいはその他の有害事象でプロトコルから逸脱した。その内訳は、中止例が 30 例で、そのうち 6 例で SVR が得られ、24 例で SVR が得られなかった。減量例が 5 例で、そのうち 4 例

で SVR が得られ、1 例で SVR が得られなかった。全体においては 84.2% で SVR が得られた。治療成績に寄与した因子について、単変量解析では Y93H 変異を有する例 ($P=0.01$)、PI を用いた過去の治療歴 ($P=0.0004$) を有する例で有意にウイルス消失率が低かった。多変量解析では Y93H 変異 ($P=0.001$) を有する例、PI を用いた過去の治療歴 ($P=0.004$) を有する例、背景肝が肝硬変 ($P=0.017$) である例で有意にウイルス消失率が低かった。

副作用は最も多いのが ALT 上昇 25.7% で、次いで発熱が 10.3%、T-Bil 上昇が 7.5%、皮膚症状が 7.1%、消化器症状が 7.1% であった。中止を要する重篤な副作用は 3.6% で、肝障害が 6 例、発熱が 2 例、皮膚障害が 1 例であった。

治療に関連した AFP と ALT の推移を観察したところ、SVR が得られた症例においては AFP、ALT とともに 24 週時点と 48 週時点で治療前と比して有意な低下 ($P<0.01$) が見られた。SVR が得られなかった症例において AFP は 24 週時点、48 週時点で治療前と比して有意な低下 ($P<0.01$) が得られたが、ALT は 24 週時点で ($P=0.07$)、48 週時点で ($P=0.11$) と有意な低下は見られなかった。

結論

SVR が得られた症例は 84.2% と良好な成績が得られ、IFN を用いた症例と比して劣らないものであった。副作用発現率は以前の IFN を用いた治療と比して、かなり少なく、また治療を受けられた症例の平均年齢も高く、高齢者でも安全に使用することができた。治療効果不良となる因子は Y93H の変異、過去の PI を用いた治療歴、肝硬変症例であり、本治療を行う上で留意を要する。ウイルス消失の有無を問わずに AFP が低下していることについては、今後とも症例の集積を続け、発癌抑制に努めていく必要がある。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 後藤 明輝

申請者： 安次嶺 拓馬

論文題名： 英文 Efficacy and safety of treatment with daclatasvir and asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1

(和訳) ジェノタイプ1のC型肝炎ウイルスに対するダクラタスビルとアスナプレビルを用いた治療の有効性と安全性

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、ジェノタイプ1のC型肝炎に対する治療について、治療の変遷を踏まえて、最新の治療についてまとめている。

1992年以降に始まった治療はインターフェロン(IFN)を中心としており、奏効率は高くなく、副作用も多くみられていた。2011年からはIFN製剤とリバビリン、DAA製剤の3剤併用で良好な治療成績は向上したが、皮膚障害などの重篤な副作用やインフルエンザ様症状・血球減少などのIFN特有の副作用が出現し、IFN不適格な症例など治療困難例がみられていた。

2014年にIFN-freeでDAA製剤のみの治療が認可されたことを受け、同治療によるジェノタイプ1のC型肝炎症例治療に対する有効性と安全性を検討している。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

本研究は国内初のIFN-free治療であるダクラタスビルとアスナプレビルの2剤併用療法の有効性と安全性について検討されており、登録された症例の平均年齢は69.3±0.6歳であり、

従来のIFNベースの治療と比べて高齢者が多くみられた。

事実、C型肝炎罹患者の治療は患者層の高齢化が進んでおり、IFN-freeの治療が高齢者や合併症によりIFN不適格である症例などでも可能とであることの有効性と安全性の検討が求められている。

また治療奏効率や副作用を評価し、治療効果に関連した予測因子の検討、治療による肝臓への影響などを評価しており、今後の展望として治療奏効率の更なる改善についての考察や治療により肝臓癌発癌のリスクの変化についての考察が成されている。

2) 重要性

治療奏効率の更なる改善や、副作用についての検討をすることで、今まで治療が受けられなかった症例に対して、適切な治療を提供することにつながられることが期待される。

また、この治療の目的はC型肝炎ウイルスの排除だけではなく、肝臓癌発癌を避けることが重要であり、本研究においても、治療による肝炎の程度や腫瘍マーカーの推移について、検討が成されている。今後、長期的な評価・観察を続けることで、臨床的意義を確かめていくとしている。

3) 研究方法の正確性

秋田大学及び県内12の施設による多施設共同研究が行われており、253例と多くの症例を登録している。副作用はWHOの基準に準拠した統一している。ウイルス消失率や副作用、また治療成績に寄与する因子について、単変量解析や多変量解析を用いて、統計学的評価を加えており、客観的な評価法で、正確性があると考えられている。

4) 表現の明瞭さ

国内初のIFN-free治療の多施設共同研究を行い、治療による有効性と安全性、及び今後の治療につながる展望を検討するための研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考ええる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。