

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

Peg-IFN + RBV + TVR三剤療法治療とコレステロール代謝に関する研究

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するPeg-IFN + RBV + TVR併用療法は非常に高い有効率が報告されている。Peg-IFN + RBV + TVR三剤療法中、TVRの効果によりコレステロール代謝は大きな影響を受けていた。TVRはHCVのprotease活性を阻害し抗ウイルス効果を持つのみならず、LDL-receptorの発現を制御することでウイルスの再感染を阻害することにより抗ウイルス効果を増強している可能性が考えられ、この反応性の違いが治療効果に大きく影響していることが示唆された。

A . 研究目的

NS3/4A阻害剤であるTelaprevir (TVR) は2011年に認可となり、現在C型慢性肝炎に対してPeg-IFN + ribavirin (RBV) + TVR併用療法が行われている。先行する試験の成績ではGenotype 1b症例に対して70%以上の著効率が得られており、その有用性が期待されている。C型肝炎感染肝では脂質代謝異常を来しており、この変化はC型肝炎ウイルスの増殖に深く関連している。しかし、三剤併用療法の治療経過・治療効果と脂質代謝の関連については不明な点が多く、今回治療前・治療中のコレステロール代謝の変化と治療効果への影響について検討を行った。

B . 研究方法

2011年12月より当院においてHCV Genotype 1b 高ウイルス群119例に対しpeg-IFN + RBV + TVR治療を行い、治療中のコレステロール値の変化と治療効果について解析を行った。肝細胞へのTVRの影響はHepG2細胞を用い、定量的RT-PCR法を用いて各種遺伝子発現を測定した。

(倫理面への配慮)

遺伝子多型解析においては、患者の同意の

下に行い、個人情報処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C . 研究結果

Peg-IFN + RBV + TVR治療時には、治療早期より血中総コレステロール(TC)とLDLコレステロール(LDL-C)値が有意に上昇し、TC, LDL-CともTVR投与終了後改善した。治療効果との関連について検討したところ、治療前のTC値は著効群で有意に高かった。また、著効群ではTVR治療経過中のTC値が高く、治療開始前からのTCの変化量も大きかった。HepG2細胞にTVRを付加したところ、HCVの細胞への侵入に關与するLDL-receptorの発現が有意に阻害された。また脂肪酸合成酵素の発現低下も見られた。この作用は同じ第一世代プロテアーゼ阻害剤であるボセプレビルや第二世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビルでは認められなかった。実際シメプレビル投与時において血清コレステロール値は有意に低下していた。

D . 考察

Peg-IFN + RBV + TVR三剤療法中、TVRの効果によりコレステロール代謝は大きな影響を受けていた。TVRはHCVのprotease活性を阻害し抗ウイルス効果を持つのみならず、LDL-receptorの発現を制御することでウイルスの再感染を阻害することにより抗ウイルス効果を増強している可能性が考えられ、この反応性の違いが治療効果に大きく影響していることが示唆された。

E . 結論

Peg-IFN + RBV + TPV併用療法は従来のPeg-IFN + RBV療法と比較し、副作用は多いながらもその有用性は明らかに高く、治療困難と考えられた症例においても高い著効率が期待できる。脂質代謝のコントロールは、プロテアーゼ阻害剤のみならずその他DAA製剤使用時にも治療効果に影響する重要な因子と考えられる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし。

2 . 学会発表

- 1) EASL 2014
- 2) DDW 2014
- 3) 第50回 日本肝臓学会総会
- 4) 第18回 日本肝臓学会大会

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。