

厚生科学研究委託費（肝炎等克服緊急対策研究事業） 分担研究報告書

HCV 感染末期腎不全患者における DCV/ASV 耐性変異の検討

研究分担者 宇都浩文

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 准教授

研究要旨：透析中の末期腎不全患者の HCV 感染率は、腎機能正常者より高く、末期腎不全患者の生命予後に HCV 関連肝疾患が影響することから、HCV 感染末期腎不全患者に対する抗 HCV 療法が必要である。また、末期腎不全患者では、副作用などの問題から、IFN フリー治療（DCV/ASV 治療など）が必要な HCV 感染患者が多く存在する。しかし、DCV/ASV 治療における薬剤耐性変異や治療効果は十分明らかになっていない。本研究では、HCV 感染末期腎不全患者における DCV/ASV 耐性変異を明らかにすることを目的とした。対象はゲノタイプ 1b の HCV 感染末期腎不全患者 9 例。Direct sequence 法で解析すると、NA5A 領域の Y93H 変異を 1 例（11.1%）認め、Invader 法で解析すると、2 例に Y93H 変異を認めた。NS5A 領域の L31 変異については、Direct sequence 法と Invader 法のいずれも変異を認めなかった。また、Y93H 変異を認めた 1 例では、IFN を含む治療前後に Invader 法で変異率（FOZ 値）を比較したが、差はなかった。NS3 領域についても IFN 治療前後と肝癌発症前後（3 年経過）の 2 つの時期に 2 症例で変異率を解析したが、明らかな変化はなかった。以上のことから、HCV 感染末期腎不全患者の DCV/ASV に対する HCV 薬剤耐性変異の頻度は、腎機能正常 C 型慢性肝炎患者と差はないと考えられた。また、IFN を含む治療や自然経過では HCV 薬剤耐性変異率は変化しないと考えられた。今後、HCV 感染末期腎不全患者の DCV/ASV に対する HCV 薬剤耐性変異、DCV/ASV の効果及び安全性を、多数例で検討する必要がある。

A. 研究目的

透析が導入されている末期腎不全患者の約 1 割が HCV 抗体陽性であり、その HCV 抗体陽性者の約 7 割は HCV RNA が陽性であり、腎機能正常者と比較して HCV 感染率が高いことが知られている。以前は末期腎不全患者の生命予後には HCV 関連肝疾患はほとんど影響しないと考えられていた。しかし、透析導入後の生存期間の改善により、末期腎不全患者の生命予後に HCV 関連肝疾患が影響するようになってきたことから、HCV 感染末期腎不全患者に対する抗 HCV 療法が必要となってきた。末期腎不全患者では、インターフェロン治療による副作用の頻度が高く、リバビリン併用が困難であり、インターフェロンフリー治療（ダクラタスビル DCV/アスナプレビル ASV 治療など）が必要な HCV 感染末期腎不全患者が多く、今後の増加も予想される。しかし、DCV/ASV 治療の有効性や薬剤耐性変異は十分明らかになっていない。また、薬剤耐性変異を検討することは、適切な治療法の選択に重要な情報を提供し、医療費の抑制にもつながることが期待できる。本研究では、HCV 感染末期腎不全患者における DCV/ASV 耐性変異を明らかにすることを目的とした

B. 研究方法

対象は鹿児島大学病院に入院歴のある HCV 感染末期腎不全患者のうちゲノタイプ 1b の 9 症例である。また、腎障害のないゲノタイプ 1b の C 型慢性肝炎 265 例を比較対象とした。すべての症例で、DCV/ASV に対する薬剤耐性変異を Direct sequence 法で解析し、HCV 感染末期腎不全患者は Invader 法を用いた解析も行った。HCV

遺伝子配列の検討は、NS3 領域では V36、T54、Q80、R155、A156、D168、NS5A 領域は L31、Y93 領域を解析した。

（倫理面への配慮）

臨床情報は匿名化してあるものを用い、個人情報保護に努めた。解析結果や臨床情報等は厳重に保管し、解析はネットワークから遮断されたコンピュータを用いた。

C. 研究結果

- 1) Direct sequence 法で解析すると、HCV 感染末期腎不全患者 9 例のうち NA5A 領域の Y93H 変異を 1 例（11.1%）のみに認めた。一方、腎障害のない C 型慢性肝炎 265 例では 20 例（7.5%）に Y93H 変異を認めた。
- 2) Invader assay 法で解析すると、HCV 感染末期腎不全患者 9 例のうち 2 例に Y93H 変異を認めた。1 例は Direct sequence 法でも変異が検出されていたが、他の 1 例は検出されなかった。
- 3) NS5A 領域の L31 の部位については、Direct sequence 法と Invader assay 法のいずれも HCV 感染末期腎不全患者では変異を認めず、腎障害のない C 型慢性肝炎 12 例（4.5%）に L31M/F/V 変異を認めた。
- 4) Y93H 変異を認めた 1 症例では、インターフェロン療法とウイルス除去療法を組み合わせた VRAD 治療前後に Invader assay 法で変異率（Invader assay 法による FOZ 値）を比較したが、Y93 部位を含めた 8 か所の測定部位では、変異率に明らかな差はなかった。

た。

- 5) NS3 領域については V36、T54、Q80、R155、A156、D168 における変異率を VRAD 治療前後と肝癌発症前後（3 年経過）の 2 つの時期に 2 症例で解析したが、変異率（Invader assay 法による FOZ 値）に明らかな変化はなかった。

D. 考察

今回の検討から、HCV 感染末期腎不全患者の DCV/ASV に対する HCV 薬剤耐性変異の頻度は、腎機能正常 C 型慢性肝炎患者と差はないと考えられた。また、VRAD 治療や自然経過では HCV 薬剤耐性変異率は変化しないと考えられた。しかし、今回の検討は症例数が少なく、HCV 感染末期腎不全患者の DCV/ASV に対する HCV 薬剤耐性変異、DCV/ASV の効果及び安全性を、多数例で検討する必要があると考えられた。

E. 結論

HCV 感染末期腎不全患者の DCV/ASV に対する薬剤耐性変異の頻度は、腎機能正常 HCV 感染者と差はないと考えられた。治療効果に差がないかは今後の検討課題である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oda K, Uto H, Kumagai K, Ido A, Kusumoto K, Shimoda K, Hayashi K, Stuver SO, Tanaka Y, Nishida N, Tokunaga K, Tsubouchi H. Impact of a single nucleotide polymorphism upstream of the IL28B gene in patients positive for anti-HCV antibody in an HCV hyperendemic area in Japan. J Med Virol. 2014; 86: 1877-1885.
- 2) Tokunaga M, Uto H, Oda K, Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K, Haraguchi K, Oketani M, Ido A, Ohnou N, Utsunomiya A, Tsubouchi H. Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. J Gastroenterol. 2014; 49: 1567-1577.

2. 学会発表

- 1) 今村也寸志、宇都浩文、平峯靖也、伊集院翔、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁 人間ドック受診者における血清 ALT 異常とメタボリック症候群との関連 . 第 100 回日本消化器病学会総会、東京都、2014 年 .
- 2) 馬渡誠一、森内昭博、大重彰彦、梶 一晃、梶恵理子、室町香織、小田耕平、

今中 大、熊谷公太郎、玉井 努、宇都浩文、桶谷 眞、坪内博仁、井戸章雄 . 当科におけるシメプレビル 3 剤併用療法の有効性と安全性の検討 . 第 50 回日本肝臓学会総会、東京都、2014 年 .

- 3) 梶 一晃、玉井 努、小田耕平、梶恵理子、大野香織、大重彰彦、今中 大、熊谷公太郎、馬渡誠一、森内昭博、宇都浩文、桶谷 眞、井戸章雄 . AFP 低値例における高感度 AFP-L3%高値は肝発癌に寄与する因子である . 第 50 回日本肝臓学会総会、東京都、2014 年 .
- 4) 馬渡誠一、森内昭博、玉井 努、大西容雅、坂江 遥、室町香織、小田耕平、大重彰彦、宇都浩文、井戸章雄 . 当科における肝細胞癌治療後のインターフェロン療法の予後の検討 . 第 104 回日本消化器病学会九州支部例会、北九州市、2014 年 .

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。