

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

Daclatasvir + Asnaprevir併用療法の治療時の肝機能・線維化マーカー・AFPの変化

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器内科医長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するDCV + ASV併用療法は高い著効率が報告されているが、ウイルス排除後の発癌抑制効果については不明である。そこでDCV + ASV併用療法における肝機能・線維化マーカー・AFPの動きに着目した。

DCV + ASV併用療法中、早期より血清AlbやT-Cholなどの肝合成能の改善を認めた。線維化マーカーは治療前後でそれぞれ低下傾向を示し、AFPも同様の低下傾向を認めた。これらの結果よりDCV + ASV併用療法においてもウイルス排除によって発癌抑制効果が得られることが期待された。

A . 研究目的

HCV NS5A 阻害剤である Daclatasvir (DCV) と NS3 阻害剤である Asnaprevir (ASV) は 2014 年 7 月に認可となり、現在 C 型慢性肝炎に対して DCV + ASV 併用療法が行われている。先行する臨床試験では高い著効率が得られておりその有用性が期待されているが、IFN を使用しないためウイルス排除後の発癌抑制効果が得られるかは現時点では不明である。今回我々は DCV + ASV 併用療法時の治療経過について他施設で前向きに検討を行い、DCV + ASV 併用療法が肝線維化や AFP 改善に寄与するかについて検討を行った。

B . 研究方法

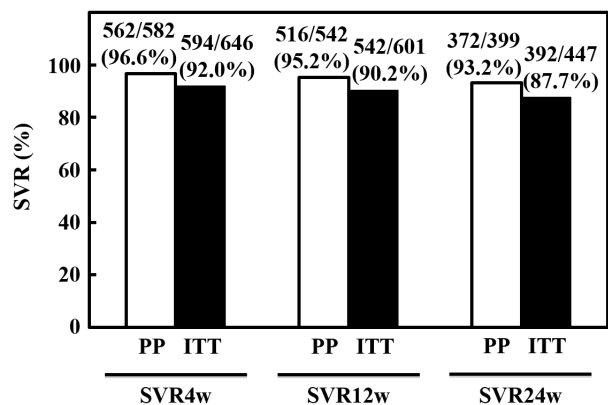
2014 年 9 月から 2015 年 8 月までに共同研究施設において、HCV Genotype 1b 691 例に対し DCV + ASV 併用療法を導入した。治療前後の肝機能・線維化マーカー・AFP の変化について解析を行った。

(倫理面への配慮)

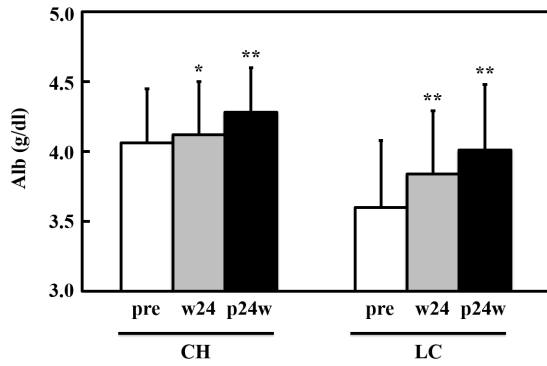
解析を行う患者には文書にて同意を得た。

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。

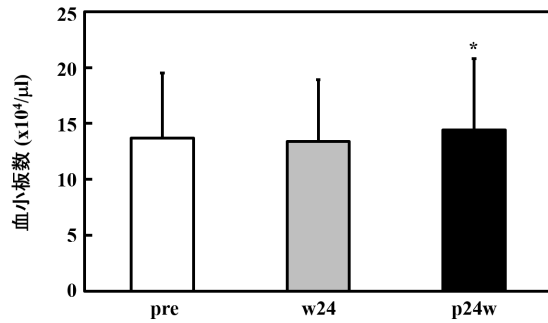
C . 研究結果



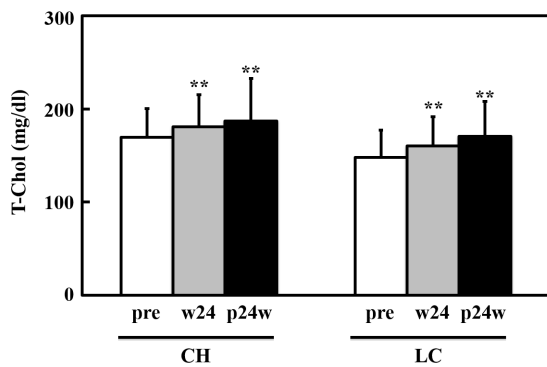
本研究における DCV + ASV 併用療法の SVR12, SVR24 達成率は ITT 解析でそれぞれ 90.2%, 87.7% であった。治療開始後、HCV-RNA 量やトランスアミナーゼは急速に低下し、全身倦怠感や食思不振等の自覚症状も顕著に改善した。



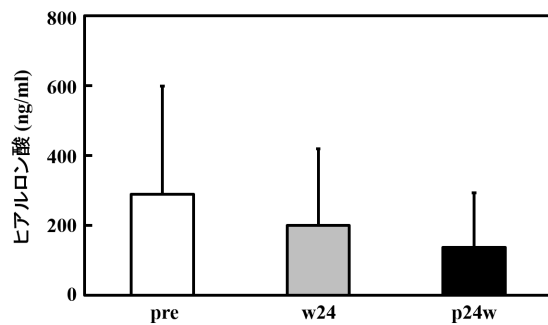
*p < 0.05 vs. pre, **p < 0.01 vs. pre



*p < 0.05 vs. pre, **p < 0.01 vs. pre



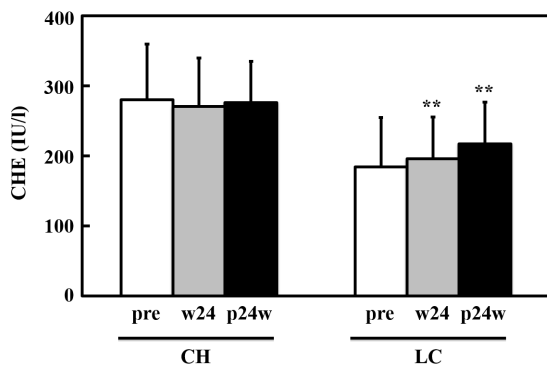
*p < 0.05 vs. pre, **p < 0.01 vs. pre



*p < 0.05 vs. pre, **p < 0.01 vs. pre

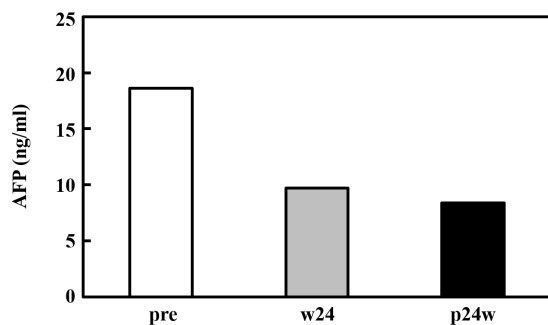
血清Alb、T-Chol、LDL-Cholは治療開始後早期より上昇し、治療前後で有意に上昇した。

治療開始時と治療終了時での血小板数には差を認めなかったが、SVR24達成時の血小板数は有意な上昇を認めた。線維化マーカーとして測定したIV型コラーゲン 7S、P-III-P、血清ヒアルロン酸はそれぞれ低下傾向を示した。



*p < 0.05 vs. pre, **p < 0.01 vs. pre

血清ChEは肝硬変（LC）症例において治療前後で有意な上昇を認めたが、PT活性は大きな変化を認めず、LC症例に限った解析でも同様の結果であった。



*p < 0.05 vs. pre, **p < 0.01 vs. pre

AFPは治療開始後早期より低下し、統計学的有意差はないものの治療前後で低下を認めた。

D . 考察

本研究におけるSVR24達成率は先行する臨床試験と同等の成績であったと考えられる。治療開始後、速やかにHCV-RNAは低下し、それに伴いトランスアミナーゼや自覚症状の改善を認めた。今回、治療開始後早期より血清AlbやT-Choの上昇を認めたが、この現象はHCV-RNAの速やかな低下が直接影響していると考えられる。すなわちHCV-RNAの存在自体がAlbuminやCholesterol合成に大きく影響しているために、HCV-RNA量の低下に伴い速やかな血清Alb、T-Choの上昇につながったと推察される。一方、ChEやPTは大きな変化を認めなかったが、これらの合成にはもともとHCV-RNA自体の影響が小さいためと考えられる。

また、今回、線維化マーカーやAFPの低下傾向を認めたが、肝炎の鎮静化に伴う低下である可能性も考えられる。しかし、治療終了時よりも終了6ヶ月後でさらに低下傾向を認めており、やはり肝組織における線維化の改善や発癌ポテンシャルの低下などを反映していると考えられた。

E . 結論

DCV + ASV併用療法治療によって肝予備能の改善を認め、6ヶ月の短期間ながらも肝線維化改善効果も認められた。一方AFPについても治療前後で改善を認めた。肝線維化やAFP値はウイルス排除後の発癌リスクと密接に関与しており、DCV + ASV併用療法においても発癌抑制効果が認められる事が期待される。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし。

2 . 学会発表

- 1) AASLD 2015
- 2) 第51回日本肝臓学会総会
- 3) 第105回日本消化器病学会九州支部例会
- 4) JDDW 2015
- 5) 第41回日本肝臓学会西部会
- 6) 第106回日本消化器病学会九州支部例会

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。