

肝移植後 C 型肝炎ウイルス再感染に対する DAA 製剤による IFN-free 療法の治療効果検討

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

研究要旨 近年、Direct Acting Antivirals による IFN-free 療法が肝移植後 C 型肝炎再感染症例に対し積極的に導入されている。今回、当院にて導入された同 IFN-free 療法の治療効果について解析を行った。当科では肝移植後 C 型肝炎再感染症例に対し、Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法 8 例、Sofosbuvir/Ledipasvir 併用療法 11 例が導入されていた。これら全ての症例で治療は完遂され、ウイルス陰性化が得られていた。また重篤な副作用、拒絶反応誘導も認められなかった。IFN-free 療法は肝移植後 HCV 再感染症例に対し、高い抗ウイルス効果、忍容性があると考えられた。

共同研究者

三馬 聡（長崎大学病院 消化器内科 助教）

A. 研究目的

Direct Acting Antivirals (DAA) 製剤の登場後、C 型肝炎 (HCV) の治療は大きく変わった。特に 2014 年 9 月からはインターフェロン (IFN) を併用しない IFN-free 療法が施行できるようになり、高い治療効果が報告されている。そして従来 IFN 難治であった肝移植後 HCV 再感染症例においてもその治療効果が期待されている。当科では、肝移植後 HCV 再感染症例に対し積極的に IFN-free 療法を導入しており、その治療効果について解析し、有用性を検討した

B. 研究方法

Fibrosing cholestatic hepatitis が疑われる黄疸症例を除く、肝移植後 HCV 再感染症例で、当科で IFN-free 療法が導入された 19 例 (Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法 (DCV/ASV): 8 例、Sofosbuvir/Ledipasvir 併用療法 (SOF/LDV): 11 例) を対象とし、これら症例における抗ウイルス効果 (Rapid virological response (RVR)、End of treatment response (ETR)、Sustained virological response (SVR12)) を解析した。

(倫理面への配慮)

個人名については個人情報管理者および研究担当者のみが保管管理し、資料取扱の際は極力 ID 等での個人識別を行うよう取

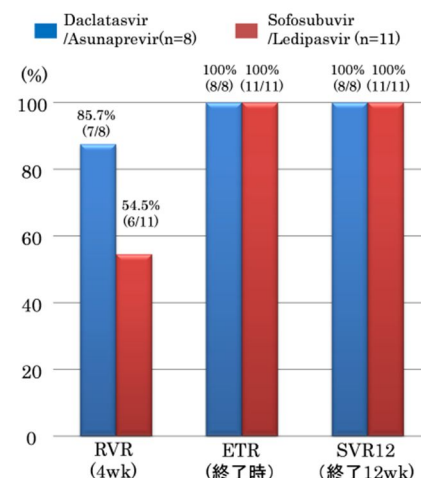
り計らった。

C. 研究結果

DCV/ASV 療法は、NS5A DAA 耐性変異を認めない症例にのみ導入された。脳死移植症例が 1 例含まれていた。RVR は 87.5% (7/8)、ETR は 100% (8/8)、SVR12 は 100% (8/8) の症例で達成された (下図)。

一方、SOF/LDV 療法は、NS5A DAA 耐性変異の有無に関わらず導入され、3 例で Y93H 耐性変異が認められた。脳死移植症例が 2 例含まれていた。RVR は 54.5% (6/11)、ETR は 100% (11/11)、SVR12 は 100% (11/11) の症例で達成された。

肝移植症例における IFN-free 療法によるウイルス陰性化率



両療法ともに全症例で治療は完遂され、治療中の重篤な副作用、拒絶反応誘導は認められなかった。

D. 考察

本研究により、肝移植後 HCV 再感染症例においても、IFN-free 療法は高い治療効果、忍容性を示すことが明らかとなった。

肝移植後 HCV 再感染症例に対する IFN 療法は、免疫抑制状態における著明な高ウイルス血症、免疫抑制剤内服による肝細胞内における IFN signal の低下などの「IFN 治療効果自体の低下」、及び IFN 治療による発熱、骨髄抑制などの副作用、IFN 治療に惹起される拒絶反応などの「IFN 治療の継続困難性」が、主な IFN 治療難治性の要因であった。IFN-free 療法はこういった問題を凌駕しており、これが非常に良好な治療成績として表れているものと考えられる。

一方で、これら DAA 製剤による IFN-free 療法は、ウイルス複製阻害が主な作用機序であり、IFN 療法のように免疫賦活化を惹起するものではない。このため基本的に HCV の免疫学的排除機構は誘導しない。近年、肝移植後 HCV 再感染症例に対する IFN-free 療法後、“Occult HCV” と呼ばれる、血清学的に HCV RNA 陰性であるも、肝組織、末梢血リンパ球に HCV RNA が微量に存在する病態が明らかとなってきた。これら病態が肝移植後臨床経過にどのように影響を与えるかまだ不明であるが、HIV 重複感染症例を初めとし、HCV 排除後の臨床経過については、今後十分に注視する必要があると考えられる。

E. 結論

IFN-free 療法は肝移植後 HCV 再感染症例に対しても高い抗ウイルス効果、忍容性を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akazawa Y, Nakao K: Lipotoxicity

pathways intersect in hepatocytes: endoplasmic reticulum stress, c-Jun N-terminal kinase-1, and death receptors.

Hepatol Res 46(10): 977-984, 2016

2) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Honda T, Shibata H, Toriyama K, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C and Non-alcoholic Fatty Liver Disease.

Intern Med 55(9): 1049-1054, 2016

3) Miura S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K: Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation.

J Interferon Cytokine Res 36(6): 358-366, 2016

4) Yoshimura E, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Miura S, Shibata H, Honda T, Takeshima F, Nakao K: Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy.

Biomed Rep 5(2): 193-198, 2016

5) Haraguchi M, Miyaaki H, Ichikawa T,

Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miura S, Taura N, Takeshima F, Nakao K: Glucose fluctuations reduce quality of sleep and of life in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2016 Sep 13. [Epub ahead of print]

6) Uchida S, Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Honda T, Shibata H, Haraguchi M, Senoo T, Nakao K: Risk factors for osteoporosis in patients with end-stage liver disease. *Biomed Rep* 5(5): 629-633, 2016

7) Katsura E, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miura S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K: Elevated Fasting Plasma Glucose before Liver Transplantation is Associated with Lower Post-Transplant Survival. *Med Sci Monit* 22: 4707-4715, 2016

8) 伊東亜由美, 森永芳智, 石原香織, 白井哲也, 森 智崇, 原口雅史, 中尾一彦, 柳原克紀: 検査室の介入と患者指導によりカリウムの偽高値が改善した一例. *医学検査* 65(3): 310-316, 2016

9) 三馬 聡, 中尾一彦: C型肝炎に対する新しい治療. *長崎市医師会報* 50(7): 18-22, 2016

2.学会発表

1) Miyazoe Y, Miura S, Kanda Y, Miyaaki H, Taura N, Nakao K,

Shibata H: Characteristics of extracellular vesicles secreted from senescent hepatic stellate cells. *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016) HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】*: 255A

2) Miyaaki H, Miura S, Taura N, Shibata H, Nakao K: Risk factors of liver steatosis or non-alcoholic steatohepatitis after living liver donor transplantation. *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016) HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】*: 573A-574A

3) Miyaaki H, Taura N, Miura S, Ozawa E, Shibata H, Honda T, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with CHC and NAFLD.

Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016) Hepatol Int 10(Suppl 1): S166

4) Haraguchi M, Miura S, Akazawa Y, Shibata H, Honda T, Miyaaki H, Taura N, Ichikawa T, Nakao T: Geranylgeranylacetone exerts anti-hepatitis B virus activity by suppressing enhancer-1 activity. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016) Hepatol Int* 10(Suppl 1): S199

- 5) Miyazoe Y, Taura N, Miyaaki H, Nakao K: Relation of the nucleoside analogues therapy and HBsAg in patient with hepatitis B virus related HCC .
Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016)
Hepatol Int 10(Suppl 1) : S260
- 6) Sasaki R, Taura N, Nakao K: Changes in levels of venous blood ketone bodies after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma.
The 12th JSH Single Topic Conference
Program & Abstract Book 121P
- 7) Miyazoe Y, Taura N, Nakao K: RELATION OF THE NUCLEOSIDE ANALOGUES THERAPY AND HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN IN PATIENT WITH HEPATITIS B VIRUS RELATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
International Liver Cancer Association Annual Conference (ILCA2016)
FINAL PROGRAMME & BOOK OF ABSTRACTS 99P
- 8) Taura N, Nakao K: SPONTANEOUS LOSS OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AND ANTIBODY, BASED ON A LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY IN JAPAN.
ILC2016
- 9) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: 非アルコール性脂肪性肝障害, C型慢性肝炎におけるインスリン分泌、肝インスリンクリアランスの検討 .
日本内科学会雑誌 105 巻 Suppl.
Page243, 2016
- 10) 山島美緒、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: ソラフェニブ治療における骨格筋量の変化と予後の関連性 .
肝臓 57(Suppl.1) :A163, 2016
- 11) 田浦直太、宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦: 慢性腎疾患症例におけるダクラスピル, アスナプレビルの有用性についての検討 .
肝臓 57(Suppl.1) :A180, 2016
- 12) 末廣智之、宮明寿光、佐々木 龍、原口雅史、宮副由梨、山道 忍、高木裕子、中舗 卓、山島美緒、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、三馬 聡、田浦直太、中尾一彦: HCC に対する TACE 治療における血清中の exosomal micro-RNA の意義 .
肝臓 57(Suppl.1) :A248, 2016
- 13) 佐々木 龍、田浦直太、中尾一彦: 肝癌治療におけるケトン体測定の有用性 .
肝臓 57(Suppl.1) :A253, 2016
- 14) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、小澤栄介、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: C型慢性肝炎における脂肪肝およびインスリン抵抗性の遺伝子多型が病態に及ぼす影響について .
肝臓 57(Suppl.1) :A272, 2016

- 15) 原口雅史、宮明寿光、田浦直太、野崎彩、原口 愛、市川辰樹、阿比留教生、中尾一彦: 肝硬変患者における血糖変動と睡眠障害及び肝性脳症との関連についての検討.
肝臓 57(Suppl.1):A287, 2016
- 16) 森内拓治、馬場みなみ、賀来敬仁、田浦直太、柳原克紀、中尾一彦: 肝腎コントラストの有無区分による病理所見 steatosis とフィブロスキャン Controlled attenuation parameter (CAP) 値との関係について.
肝臓 57(Suppl.1):A340, 2016
- 17) 玉田陽子、宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、佐藤丈顕、阿比留正剛、中尾一彦、八橋 弘: デルタ肝炎例における HBV, HDV genotype の分子疫学的解析.
肝臓 57(Suppl.1):A421, 2016
- 18) 中尾一彦: 肝疾患と耐糖能異常、脂肪毒性について.
日本消化器病学会中部支部例会抄録集 29P, 2016
- 19) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 当院での肝移植における内科医の役割.
日本肝移植研究会抄録集 59P, 2016
- 20) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA 製剤治療成績.
日本肝移植研究会抄録集 67P, 2016
- 21) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV 関連生体肝移植症例の移植前後の HCV NS5A 耐性変異変化の解析.
日本肝移植研究会抄録集 68P, 2016
- 22) 末廣智之、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、竹島史直、中尾一彦、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、安倍邦子、江口 晋: 生体肝移植後のタクロリムス増量に伴い増悪し、診断されたクローン病の一例.
日本肝移植研究会抄録集 91P, 2016
- 23) 永松雅朗、原口雅史、本田琢也、柴田英貴、小澤栄介、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症症例についての検討.
日本肝移植研究会抄録集 126P, 2016
- 24) 三馬 聡、宮明寿光、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: HCV 関連肝移植症例における DAA 製剤治療の意義.
移植 Volime51(第 52 回日本移植学会総会臨時号):225, 2016
- 25) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植前後における骨密度についての検討.
移植 Volime51(第 52 回日本移植学会総会臨時号):247, 2016
- 26) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後患者における脂肪肝発生および耐糖

能の変化に及ぼす因子の検討.

肝臓 57(Suppl.2): A488, 2016

- 27) 原口雅史、永松雅朗、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症についての検討.

肝臓 57(Suppl.2): A586, 2016

- 28) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後 HCV 再感染症例に対する DAA 製剤治療成績.

肝臓 57(Suppl.2): A587, 2016

- 29) 田浦直太、宮明寿光、中尾一彦: 非ウイルス性肝癌の特徴についての検討.

肝臓 57(Suppl.2): A588, 2016

- 30) 宮副由梨、田浦直太、佐々木 龍、山道忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、高木裕子、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝硬変症例における IgG4 関連疾患についての検討.

肝臓 57(Suppl.2): A609, 2016

- 31) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV 関連生体肝移植症例の移植前後の HCV NS5A 耐性変異変化の解析.

肝臓 57(Suppl.2): A587, 2016

- 32) 田浦直太、加藤有史、中尾一彦: 住民検

診からみた HBs 抗体の獲得率についての検討.

肝臓 57(suppl.3) :A684, 2016

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