

令和元年5月27日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16225

研究課題名(和文) C型肝炎ウイルスに対するDAA治療における腎関連分子学および免疫学的解析

研究課題名(英文) Kidney-associated molecular and immunological analysis in treatment with direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection

研究代表者

小川 栄一 (OGAWA, EIICHI)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：70621283

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病症例に対するDAA治療効果は非常に高く、治療薬に関わらず、ほぼ全症例でSVR(HCV持続陰性化)が達成された。しかしながら、DAA再治療例およびNS5A薬剤耐性変異を有する症例で、HCV再燃を認めた症例も僅かに存在した。治療中の有害事象として、極僅かに腎機能低下が認められたが、重篤な有害事象は殆ど認められなかった。血清エンドスタチン値およびeGFR値の経時的な改善は認められなかったが、血清補体価の有意な改善が認められた。治療終了後短期の腎機能改善は認められなかったが、血清補体価の上昇から将来的な腎機能改善の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HCV排除が当たり前の時代になり、肝硬変や肝細胞癌の発症予防に非常に重要である。しかし、HCV感染は肝炎だけでなく多彩な臨床症状を伴うことも多い。本研究では腎機能に焦点を当て、慢性腎臓病症例を中心に検討し、分子学的・免疫学的な側面からHCV排除に伴う腎関連病態の推移を検証した。DAA治療によるHCV排除により、短期的な腎機能の改善は認められなかったが、血清補体価の改善から将来的な腎機能改善の余地が示唆された。本研究は、今後の研究発展への足掛かりとなる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：The results of our study indicate that interferon-free DAA treatment was highly effective in a real-world clinical setting, with a low rate of adverse effects, regardless of kidney function. Having experienced all-oral DAA treatment and pre-existing NS5A resistance-associated substitutions had a negative impact on treatment outcome. We also showed the longitudinal improvement of liver function, especially for cirrhosis patients. In addition, elevation of C3 and C4 levels of CKD patients soon after the start of DAA treatment may lead to future improvement of renal function.

研究分野：感染症

キーワード：C型慢性肝炎 慢性腎臓病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus: HCV)に対する抗ウイルス療法は、2013年に保険認可されたダクラタスビル・アスナプレビル療法を皮切りに、インターフェロン(IFN)を用いない、IFN-free DAA 治療が主体となっている。HCVを排除することで、肝機能の改善および肝硬変・肝細胞癌の抑止に繋がることは、以前の我々の研究成果(Ogawa E, et al. J Hepatol 2013)を含め、国内外で多く報告されている。しかし、HCV 持続感染により、多くの肝外疾患を発症することも知られている。その中で最も頻度の高い合併症として、本邦では HCV 感染者の約 40% にクリオグロブリン血症が認められる。このうち血管炎を起こすと約 30%で腎障害を認め、その多くが膜性増殖性糸球体腎炎である。HCV 関連腎障害に対する治療後の腎機能に関して、有効なエビデンスは確立していない。

#### 2. 研究の目的

本研究では最初に慢性腎臓病(CKD) (eGFR<60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 症例に対する IFN-free DAA 療法の治療中および治療後の腎機能を、日常診療で通常用いられる血液・尿生化学的検査に加え、分子学的(エンドスタチン)および免疫学的(血清補体価)項目を含めて検討する。エンドスタチンは内因性の抗血管新生ペプチドで、近年は高血圧性標的臓器障害の病態生理の鍵を握る細胞外マトリックスの代謝回転やリモデリングを反映するとされるマーカーの一つとされ、XVIII 型コラーゲン(高血圧にともなって血管、心臓および腎臓組織で増加する)のC末端ドメインの加水分解により生じる。比較的、病初期の腎障害を反映する特徴がある。また、血清補体価(C3、C4)を経時的に測定することで、HCV 排除と腎病態の関連を詳細に検討する。

#### 3. 研究の方法

テーマ 1: 慢性腎臓病症例に対する、ソホスビル/レジパスビル(SOF/LDV)およびソホスビル/リバビリン(SOF/RBV)療法前後の腎機能解析および治療効果(sustained viral response: SVR)

2015年に保険認可された SOF/LDV(HCV 遺伝子 1 型)、SOF/RBV(HCV 遺伝子 2 型)12 週治療の治療前、治療 2、4、8、12 週目、治療終了 12 週目(最終治療効果 SVR 判定時)の腎機能を通常診療で測定した血清生化学(血清 BUN、血清クレアチニン、eGFR)および尿生化学検査に加えて、エンドスタチン、血清補体価(C3、C4)を測定する。

テーマ 2: 新規 HCV 治療の EBR/GZR 療法における腎機能解析および治療効果(SVR)

新規保険認可されたエルバスビル/グラゾプレビル(EBR/GZR 療法)(12 週間)における、慢性腎臓病症例の腎機能の推移を、テーマ 1 と同様に実施する。同治療は SOF(NS5B ポリメラーゼ阻害剤)を含まない治療(NS5A 阻害剤+NS3 プロテアーゼ阻害剤)であり、腎代謝されない薬剤であるため、高度腎機能低下症例(eGFR<30)および透析症例でも治療が可能である。国内第三相臨床試験では、高度腎機能低下症例の解析は含まれていないため、本研究から EBR/GZR 療法の有効性・安全性の評価も実施予定である。

#### 4. 研究成果

##### <テーマ 1>

CKD 合併 HCV 1 型に対する SOF/LDV 療法において、SVR 率は 97.3%(142/146)であった。HCV 再燃の 4 例は全て CKD ステージ 3a の肝硬変症例で、治療前に NS5A 変異を有していた。CKD ステージ 3b 群の 25 例は全て SVR を達成した。eGFR 値の推移は、CKD ステージ 3a 群および 3b 群とも

に治療中の変化は認めなかったが、3b群の1例で腎機能悪化のために、8週目で治療が中止された。HCV 2型に対するSOF/RBV療法において、SVR率は93.6%(44/47)であった。HCV再燃の3例は全て肝硬変症例であった。主な副作用はRBVによる貧血であり、Hb<10g/dLの貧血は18例(38.3%)、Hb<8.5g/dLの重症貧血は5例(10.6%)で認められた。eGFR値の推移は治療中変化なく、腎機能悪化による中止例もなかった。結論として、CKD合併のC型慢性肝炎に対するSOF/LDVおよびSOF/RBV療法において、HCV 1型はCKDステージ3b群の厳重な腎機能管理が必要である。HCV 2型ではRBVによる貧血の頻度が高いため、厳重なモニタリングを行い、必要に応じてRBV減量調整が必要である。

#### <テーマ2>

対象はEBR+GZR療法が導入された、CKD合併1型C型慢性肝炎110例で、このうちCKD病期3(G3)(eGFR 30-59)80例、病期4群(G4)(eGFR 15-29)8例、病期5群(G5)(eGFR <15)該当なし、そして維持血液透析22例である。G3群80例およびG4群8例のSVR率(mITT解析)はそれぞれ98.7%および100%であった。透析症例のSVR率も95.0%と高率であった。治療中の有害事象として、1例のみ腎機能低下(血清Cr値1.5倍以上の上昇)が認められた。血清エンドスタチン値およびeGFR値の経時的な改善は認められなかったが、血清補体価の有意な改善が認められた。治療終了後短期の腎機能改善は認められなかったが、血清補体価の上昇から、将来的な腎機能改善の可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Eiichi Ogawa, Norihiro Furusyo, et al.

Elbasvir plus grazoprevir for patients with chronic hepatitis C genotype 1: A multicenter, real-world cohort study focusing on chronic kidney disease.

Antiviral Research 159; 143-152, 2018 (査読有) (doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.003)

〔学会発表〕(計2件)

遺伝子1型C型慢性肝炎に対するエルバスビル・グラゾプレビル療法の実臨床成績

第66回日本化学療法学会、岡山、2018年6月

慢性腎臓病合併C型慢性肝炎に対するエルバスビル・グラゾプレビル療法の有効性と安全性

第88回日本感染症学会西日本地方会、鹿児島、2018年11月

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究分担者: なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 古庄 憲浩

ローマ字氏名 : Furusyo Norihiro

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。