

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19586

研究課題名(和文) DAA治療におけるC型肝炎ウイルス動態の解析と最適化治療の検討

研究課題名(英文) Hepatitis C virus kinetics and optimized therapy in DAA treatment

研究代表者

小川 栄一 (Eiichi, Ogawa)

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：DAA(直接作用型抗ウイルス剤)を用いたC型肝炎治療において、2種類のHCV RNA測定方法(TaqMan法およびAccuGene法)を用いたウイルス動態を解析し、C型肝炎治療の効果を調査した。インターフェロン併用の3剤療法では、難治例(肝線維化進展例、1L28B TG/GG例、前治療無効例)において、AccuGene法によるHCV RNA測定が治療効果予測に有用であった。一方、ソホスブビルによるインターフェロン治療においては、TaqMan法およびAccuGene法ともに、HCV RNA動態は治療効果予測に影響しなかった。

研究成果の概要(英文)：The study was carried out to compare the ability of two HCV RNA assays (TaqMan and AccuGene assays) to evaluate the impact of hepatitis C virus (HCV) kinetics on the outcome of patients treated with triple therapy or interferon-free sofosbuvir-based therapy. In triple therapy, the time HCV RNA became undetectable by the AccuGene assay was associated with treatment outcome for difficult-to-treat group, such as patients with advanced fibrosis, 1L28B TG/GG genotype (rs8099917), and prior non-responders. In sofosbuvir-based therapy, the time at which HCV RNA became target not detected was not associated with treatment outcome by either the AccuGene or TaqMan assay.

研究分野：感染症学

キーワード：C型肝炎ウイルス リアルタイムPCR法 DAA

1. 研究開始当初の背景

C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、DAA (Direct-acting antivirals) の導入で飛躍的に向上した。日本で約7割を占めるC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 遺伝子1型でも第一世代プロテアーゼ阻害剤のテラプレビルとインターフェロン・リバビリンの併用療法で、持続的ウイルス陰性化 (Sustained virological response: SVR) 率は80%程度に向上した。我々の施設においても、84.3%の症例でSVRを獲得することができ、さらに治療前の背景因子である肝線維化や前治療 (インターフェロン・リバビリン) のウイルス学的効果が治療効果に強く影響を及ぼすことを明らかにした (Ogawa E, et al. Antiviral Ther 2014)。

しかし、高度の肝線維化症例や前治療無効症例といった難治例では、完治を目指すための治療の工夫が必要である。このような難治例において、治療効果に影響を与える重要な要素は、治療早期のウイルス学的反応である。C型肝炎治療における、治療早期のウイルス学的反応として、治療4週目のウイルス陰性化 (Rapid virological response: RVR) が世界的な標準指標とされており、欧米の治療ガイドラインにもRVRの有無によるResponse guided therapyの有用性が明記されている。

本研究計画はウイルス動態に焦点を当てているが、HCV RNA量測定はReal-time PCR法が一般的に用いられている。その中でもTaqMan法による測定がスタンダードとされ、国内外問わず、殆どの学会・論文発表では同法が用いられている。我々は、インターフェロン・リバビリンの併用療法において、AccuGene法の有用性も報告しており (Ikezaki H, Ogawa E, et al. J Infect Chemother 2011)、TaqMan法と変わらない効果予測能であることを明らかにした。さらに、初代DAAとして導入されたテラプレビル併用療法におけるウイルス動態に関して、これら2法を用いて解析した結果、初期のウイルス動態 (ウイルス陰性化率) に大きな差が認められたことが分かった (Ogawa E, et al. Antiviral Res 2013)。ウイルス陰性化率に差が出た要因として測定感度の影響が考えられ、その後海外からも同様の報告が散見されるが、AccuGene法による治療効果との関連を検討した報告はなく、本研究により治療効果予測に展開するための基盤研究を行う。

2. 研究の目的

インターフェロンは、1992年に保険認可されて以降、長期にわたってC型肝炎治療の核となった治療薬であったが、今後はDAAによる治療が主体となる。インターフェロン治療とDAAのみの治療によるウイルス動態の比較は解決すべき重要課題である。本研究ではこれまで記述したように、通常のTaqMan法だけではなく、より感度の高いAccuGene法も用いた2種類のReal-Time PCR法で詳細なウ

イルス動態を測定することで、治療効果予測や適切な治療期間の設定に有用な情報を解析する。本研究は実臨床に直結したものであり、研究成果は早い時期に患者さんの治療に還元できることが予想される。

上記記載の背景およびこれまでの研究背景を基に、本研究はまだ解明されていないAccuGene法とウイルス学的効果との関連について調査し、さらに新規DAA治療に対しても2法によるウイルス動態を解析し、実臨床に応用するための基盤となる研究を行うのが主目的である。

3. 研究の方法

インターフェロン併用DAA3剤療法の2種類のReal-Time PCR法 (TaqMan法、AccuGene法) を用いたウイルス動態と治療効果の検討する。HCV RNA量測定に用いるReal-Time PCR法は、ロシュ・ダイアグノスティック社のRoche COBAS TaqMan HCV Test (TaqMan法: 測定感度 1.2~7.8 logIU/mL) と、アボット社のAbbott AccuGene m-HCV (AccuGene法: 測定感度 1.08~8.0 logIU/mL) を用いる。同時に採取した血液を用いて、血清分離後、速やかに測定する。TaqMan法による測定は保険診療で測定 (月1回) した以外は、PCR試薬を用いて当院研究室で測定する。

その後、インターフェロンフリー治療であるDAA治療のウイルス動態を同様に2法で測定する。該当するインターフェロンフリー治療は、2014年より導入されたダクラタスビル・アスナプレビル療法、2015年より導入されたソホスブビル治療 (HCV 1型: ソホスブビル・レジパスビル療法、HCV 2型: ソホスブビル・リバビリン療法) である。HCV動態と治療効果との関連を調査した。

4. 研究成果

インターフェロン併用のDAA3剤療法において、テラプレビル (第一世代プロテアーゼ阻害剤) およびシメプレビル (第二世代プロテアーゼ阻害剤) 併用ペグインターフェロン・リバビリン療法 (治療期間24週) を実施した171例において、これら2法のReal-time PCR法を用いた解析を行った。主な結果として、治療早期のウイルス陰性化 (治療4週目TaqMan法73.7%、AccuGene法41.5%) に有意な差が認められ、TaqMan法で陰性化を認めても、15.4%はAccuGene法でHCV RNAが検出された。最終的な治療効果 (持続的ウイルス陰性化) 予測として、治療4週目の陰性化は、非難治例 (IL28B TTまたは前治療再燃例) ではTaqMan法が有用であったが、難治例 (IL28B TG/GGまたは前治療無効例) ではAccuGene法が有用であった。治療効果を予測する上で、症例に応じた測定法を選択することが重要であることが示唆された。

インターフェロンフリーのDAA治療において、ダクラタスビル/アスナプレビルのRVR

率は TaqMan 法 66.1%、AccuGene 法 27.3%と大きく差を認めた(P<0.0001)。2例は AccuGene 法で 20 週目に初めて陰性化を認めたが、SVR を達成した。しかしながら、HCV RNA 陰性化時期は、治療効果に影響しなかった。

ソホスブビル(SOF)治療(HCV 1 型 95 例、2 型 56 例)においても、HCV 1 型(RVR 率: TaqMan 法 82.1%、AccuGene 法 33.7%)、2 型(RVR 率: TaqMan 法 85.7%、AccuGene 法 39.3%)ともに治療早期の陰性化率に大きな差を認めるが(いずれも P<0.001)、治療効果との関連は認められなかった。ソホスブビル 12 週の治療期間中に、AccuGene 法で陰性化が認められなかったのは 19 例(12.6%)存在し、HCV 2 型の 2 例において、治療終了 4 週の時点でも HCV RNA が検出されたが、いずれも SVR を達成した。以上のことから、ソホスブビル治療においては著効率が高いため、治療中のウイルス動態は治療効果に影響を及ぼすことは殆どないことが証明された。

結論として、インターフェロン併用の DAA 3 剤療法において、ウイルス動態は治療効果に大きく関連し、特に AccuGene 法では治療後再燃の予測に有用である。一方、インターフェロンフリー治療ではウイルス動態が治療効果に及ぼす影響は小さく、AccuGene 法で治療終了までにウイルス陰性化が認められなくても、SVR を達成する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Shimizu M, Toyoda K, Hotta T, Uchiumi T, Hayashi J. Comparison of the Abbott RealTime HCV and Roche COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HCV assays for the monitoring of sofosbuvir-based therapy. Antiviral Therapy 2017;22:61-70.

Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Hayashi T, Shimizu M, Mukae H, Toyoda K, Hotta T, Uchiumi T, Hayashi J. Impact of HCV kinetics on treatment outcome differs by the type of real-time HCV assay in NS3/4A protease inhibitor-based triple therapy. Antiviral Research 2016;126:35-42.

〔学会発表〕(計 3 件)

小川 栄一

C 型慢性肝炎に対する DAA 治療におけるウイルス動態の意義
第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会
2016 年 11 月 25 日、沖縄

小川 栄一

C 型慢性肝炎の DAA 治療におけるウイルス動

態の意義-TaqMan 法と AccuGene 法の比較

第 52 回日本肝臓学会総会

2016 年 5 月 19 日、千葉

小川 栄一

AccuGene PCR 法による C 型慢性肝炎に対する DAA3 剤療法のウイルス動態と効果予測の検討

第 11 回日本病院総合診療医学会総会

2015 年 9 月 4 日、奈良

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 栄一 (EIICHI, Ogawa)

九州大学大学院・医学研究院

感染制御医学分野・助教

研究者番号: 70621283

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号:

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

古庄 憲浩 (NORIHITO, Furusyo)

九州大学大学院・医学研究院

感染制御医学分野・准教授

研究者番号：10346786

村田 昌之 (MASAYUKI, Murata)
九州大学病院・総合診療科・講師