

論文内容要旨

Efficacy and Safety of Daclatasvir Plus Asunaprevir Therapy for Chronic Hepatitis C Patients With Renal Dysfunction

(腎機能低下を有する C 型慢性肝炎患者に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の有効性と安全性)

Journal of Medical Virology, 89(4):665-671, 2017.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡診療医学)

副指導教員：田妻 進 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

稲垣 有希

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景：C型慢性肝炎（HCV）は肝硬変，肝不全，肝細胞癌の原因となる。また他臓器へも影響を与えることがありその一つに腎臓があげられる。HCV患者の10～60%に腎疾患を合併するとの報告がある。Genotype 1型HCVに対する治療は，以前はインターフェロン（IFN）が主体であり，リバビリン（RBV）と併用することでもウイルス治癒率（SVR：sustained virological response；治療終了後24週でウイルス陰性化と定義）は約50%であった。腎機能低下を認めている場合，Ccr 50 ml/min未満でRBVを併用することは禁忌でありIFN単独療法が主体となるためSVR率は31～37%と有効性が低く有害事象も多かった。近年NS3/4AプロテアーゼやNS5A，NS5BポリメラーゼのようなHCVタンパクを選択的に阻害する新しい直接作用型の抗ウイルス薬（DAA:Direct activating antiviral）がIFN治療に替わる治療として日本ではgenotype1型HCVに対してダクラタビルとアスナプレビル併用療法が初めて認可された。これらの薬剤は腎機能低下患者に対しての有効性と安全性が期待されており，血液透析患者では有効性と安全性が報告されている。しかし腎機能低下患者の中で透析を受けていない患者に対しての有効性と安全性はまだ明らかではない。本研究ではeGFR 50ml/min未満を腎機能低下群，eGFR 50ml/min以上を腎機能正常群としてこれらを比較し有効性と安全性について検討した。

対象：2014年9月から2015年8月までに広島大学病院でダクラタビル，アスナプレビル併用療法で加療されたgenotype1型C型慢性肝炎147名を対象とした。非代償性肝硬変，血液透析中の患者は除外した。

方法：ダクラタビル60 mgを1日1回，アスナプレビル200 mgを1日2回内服を24週間継続した。治療開始から5日目のダクラタビル，アスナプレビルの血中濃度をそれぞれ測定した。早期のウイルス学的応答を調べるために血清HCV RNA量を内服開始から4，8，48，96，168時間後にそれぞれ測定した。治療終了時，治療終了から24週後にウイルス量が検出感度以下のものをそれぞれETR，SVRと定義した。

結果：147名のうち腎機能正常群が126名，腎機能低下群が21名だった。腎機能正常群と比較して腎機能低下群の方が年齢，クレアチニン値，尿酸値が高く，ヘモグロビン値，AST，ALT値が低かった。また治療前のNS5A-L31/Y93の耐性変異は腎機能正常群で23名(18%)，腎機能低下群で2名(9.5%)にInvader法にて検出された。内服開始後5日目にそれぞれの薬剤の血中濃度を測定したが，いずれも腎機能正常群と低下群で同等だった。内服開始から4，8，48，96，168時間後の血清HCV RNAは，両群とも速やかに低下した。腎機能正常群で4名，腎機能低下群で1名に治療中breakthroughを認めETRはそれぞれ96.8%（122/126），95.2%（20/21）だった。治療終了後に腎機能正常群で3名が再燃しSVRはそれぞれ94.4%（119/126），95.2%（20/21）と同程度であった。有害事象は腎機能正常群で78.6%，腎機能低下群で76.2%に認められた。いずれの群でも頻度が高かったのは鼻咽頭痛だった。ALT値上昇をそれぞれの群で26.9%，14.3%に認め，その他に発熱，かゆみ，発疹を認めこれらはいずれも両群で有意差を認めなかったが，腎機能正常群で頭痛を多く認めた（ $p=0.041$ ）。また2名の患者が有害事象のため治療継続が困難だった。1名は腎機能低下群で内服開始から4週でALTが上昇し治療を中止したがその後SVRとなった。もう1名は腎機能正常群で23週にネフローゼ症候群となり治療終了後12週で

再燃した。治療中の腎機能はいずれの群も変化しなかった。

考察：本研究で腎機能低下患者の genotype1 型 HCV へのダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の有効性と安全性が示された。ダクラタスビル、アスナプレビルはいずれも肝代謝で多くが糞便中に排泄されるため腎機能へ影響を及ぼさなかったと考えられる。NS5A-L31, Y93 の耐性変異を認める場合は耐性変異を認めない場合と比較して SVR を達成しにくい傾向にあった。本研究においては腎機能正常群で 23 名、腎機能低下群で 2 名に耐性変異が認められ、これら 25 名中 23 名は SVR を達成した。腎機能正常群の 11 名、腎機能低下群の 2 名は耐性変異率が 1~25% と低い集団では全て SVR を達成できていた。これらの結果から、NS5A 耐性変異を認めていてもその割合が少なければ腎機能に関わらず治療効果が期待できると考えられた。