

論文内容要旨

Protease Inhibitor Resistance Remains Even After Mutant Strains Become Undetectable by Deep Sequencing

(プロテアーゼ阻害薬治療により出現した薬剤耐性型 HCV は、ディープシーケンスで検出感度以下であっても残存する)

The Journal of Infectious Diseases, 214, 1687-1694, 2016.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田妻 進 教授

(病院 総合診療医学)

副指導教員：C. Nelson Hayes 准教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

菅 宏美

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】直接作用型抗ウイルス薬DAAの登場によりC型慢性肝炎の治療成績は飛躍的に向上し、治療法の選択肢は増えた一方で耐性ウイルスが問題となっている。今回われわれは第二世代NS3プロテアーゼ阻害薬治療後に再度NS3プロテアーゼ阻害薬を使用した際の感受性の変化について検討した。

【方法】検討1：対象は当院でダクラタスビル・アスナプレビル併用療法を行った202例。プロテアーゼ阻害薬治療歴のない193例とシメプレビル/PEG-IFN/RBV治療後の9例の治療効果を比較検討した。検討2：DAA治療歴のない患者血清を接種したヒト肝細胞キメラマウスにシメプレビル20 mg/kgを4週間投与し、4週後の血清を passage したマウスにダクラタスビル10 mg/kgとアスナプレビル40 mg/kgを4週間経口投与した。検討3：ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法にて Breakthrough を来した患者の治療後60週の血清あるいはDAA治療歴のない患者血清をヒト肝細胞キメラマウスに接種し、プロテアーゼ阻害薬を中心としたDAAを3週間経口投与した。血中HCV RNA量を測定し、deep sequence法を用いてNS3領域D168耐性変異の割合の推移を比較検討した。

【結果】結果1：プロテアーゼ阻害薬治療歴のない症例のウイルス陰性化(SVR)率は95.3%(184/193)に対し、シメプレビル/PEG-IFN/RBV治療後は33.3%(3/9)と有意に治療効果が低かった。結果2：マウスへのシメプレビル投与後、血中HCVにはNS3-D168 V/G/E変異が出現し、95.7%に増加した。このマウスの血清を別の4頭のマウスに passage しHCVを感染させたところ、NS3-D168変異率はそれぞれ3.3%、13.2%、57.7%、86.1%となった。これら4頭のマウスにダクラタスビル・アスナプレビルを投与したところ、NS3-D168変異が3.3%、13.2%の2頭のマウスではHCVが排除されたが、57.7%、86.1%の2頭のマウスではHCV-RNAが再燃した。結果3：Breakthrough症例では、発症直後にNS3-D168E、NS5A-L31VおよびY93H変異が出現した。経時的に測定したところ、NS5A-L31VおよびY93H変異は長期的に残存したが、NS3-D168E変異は次第に減少し、治療終了60週間後にはdeep sequence法にて検出感度以下となった。本症例のbreakthrough60週後の血清またはDAA未治療HCV例の血清を別のマウスに passage したところ、NS3-D168変異はいずれのマウスにおいても1.0%未満であった。結果3-1：両群のマウスにシメプレビル20 mg/kgを3週間投与したところ、DAA未治療例のHCV感染マウスのNS3-D168変異は低頻度の出現であったのに対し、breakthrough例の血清投与マウスのNS3-D168変異は2週で高度に増加し($P<0.05$)、すべてのマウスで血中HCVの再上昇が認められた。結果3-2：シメプレビル20 mg/kgとリバビリン50 mg/kgの併用投与ではbreakthrough例の血清投与マウスはNS3-D168耐性の増加が3週まで抑制されたが、HCV-RNAの低下は軽度であった。結果3-3：シメプレビル20mg/kgとNS5B阻害剤ソフォスブビル80 mg/kgの併用投与ではbreakthrough例の血清投与マウスではNS3-D168耐性の増加が3週まで抑制されたが、最終的な割合は同程度で、HCV-RNAの再上昇も認められた。結果3-4：シメプレビル、アスナプレビルと耐性プロファイルの異なるプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル400 mg/kgとソフォスブビルの併用により、breakthrough例の血清投与マウスではNS3-D168耐性変異の出現が抑制され、HCV RNAの持続低下が得られた。

【考案・結語】プロテアーゼ阻害薬治療非 SVR に出現した NS3-D168 耐性変異は次第に減少し、長期的には deep sequence 法にて検出感度以下になるが、プロテアーゼ阻害薬に対する感受性は低下しており、再投与により、耐性変異が容易に出現する可能性が示された。シメプレビル治療非 SVR 例血清投与マウスに対し、ソフォスブビル+テラプレビルの投与により耐性変異の出現は抑制されており、プロテアーゼ阻害薬治療非 SVR に対する DAA 再治療には、耐性プロファイルの異なる薬剤を選択することが望ましいと考えられる。