

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	稲垣 有希
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査教授	坂口 剛正	印	
審査委員教授	正木 崇生		
審査委員准教授	横崎 典哉		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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障害があげられる。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学的治癒率（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 acting antiviral）がIFN治療に替わる治療として開発され，日本ではgenotype1型HCVに対してダクラタス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2014年9月から2015年8月までに広島大学病院でダクラタスビル，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，eGFR 50 ml/min未満の腎機能低下群とeGFR 50 ml/min以上の腎機能正常群に分けて有効性と安全性について検討した。非代償性肝硬変，血液透析中の患者は除外した。</p> <p>治療はダクラタスビル 60 mg を1日1回，アスナプレビル 200 mg を1日2回の</p>			

内服を 24 週間継続した。治療開始から 5 日目のダクラタスビル、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。NS5A-L31/Y93 の耐性変異は Invader 法により検出を行った。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症例をそれぞれ ETR (End of treatment response), SVR と定義した。

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 値の比較では、両群とも速やかに低下し、差は見られなかった。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。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が、腎機能低下の有無による差は認めなかった。

以上の結果から、本論文は腎機能低下を有する 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を明らかにした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	稲垣 有希
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 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)			
最終試験担当者			
主査教授	坂口 剛正	印	
審査委員教授	正木 崇生		
審査委員准教授	横崎 典哉		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成31年1月7日の第77回広島大学研究科発表会（医学）及び平成31年1月4日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Daclatasvir、Asunaprevirの血中濃度と有害事象 2 C型肝炎患者の腎機能障害の有病率 3 HCV関連腎症の有病率とタンパク尿の有無 4 腎機能低下例で肝酵素値が低値となる理由 5 Invader assayで変異ウイルスが多くてもSVRが得られる理由 6 Direct acting antiviralを用いた治療の有用性 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			