

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	大屋 一輝
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
Sofosbuvir based regimen of antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C virus infection (慢性 C 型肝炎ウイルス感染患者に対するソフォスブビルをベースとした抗ウイルス治療について)			
① Predictors of treatment efficacy and liver stiffness changes following therapy with Sofosbuvir plus Ribavirin in patients infected with HCV genotype 2 (C 型肝炎ウイルスジェノタイプ 2 型感染患者におけるソフォスブビル+リバビリン治療の有効性の予測因子および肝硬度の変化について)			
② Real world efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir therapy for patients with hepatitis C virus related decompensated cirrhosis (C 型肝炎ウイルス関連非代償性肝硬変患者に対するソフォスブビル+ベルパタスビル治療の実臨床における有効性について)			
論文審査担当者			
主 査 教 授	坂 口 剛 正	印	
審査委員 教授	田 中 純 子		
審査委員 准教授	菅 野 啓 司		
[論文審査の結果の要旨]			
<p>C 型慢性肝炎は肝硬変や肝細胞癌の原因となり、C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の排除は非常に重要である。直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antivirals: DAAs) は HCV の NS3/4 プロテアーゼ、NS5A、NS5B ポリメラーゼ領域のいずれかを標的としたものが開発されていて、いずれも非常に高い抗ウイルス効果を示す。著者は DAAs の中でも NS5B ポリメラーゼインヒビターであるソフォスブビルをベースとした HCV に対する DAA 療法について、その有効性を検討した。</p> <p>study 1 では、HCV genotype 2 型感染を認めた慢性肝炎または代償性肝硬変患者でソフォスブビル+リバビリン併用治療を受けた 302 例を対象とし、同治療の有効性および治療前効果予測因子を統計学的に検討した。治療終了 12 週間までの血中 HCV RNA 持続陰性 (SVR12) 達成を HCV 排除成功と判断した。また、サブ解析として α-fetoprotein (AFP)、肝硬度、肝脂肪化を表す controlled attenuation parameter (CAP) の変化を検討した。肝硬度と肝脂肪化測定にはフィブロスキャン[®]を用いた。302 例中男性は 142 例、年齢の中央値は 65 歳だった。Interferon (IFN) 治療歴有りが 132 例、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) 治療歴有りが 15 例だった。SVR12 達成率は 95.7% (289/302) だった。SVR12 達成に寄与する因子を単変量解析したところ、AFP (< 10 μg/l)、IFN 治療歴の有無、リバビリン/体重比 (9 mg/kg \leq)、総ビリルビン (< 1.2 mg/dl)、IV 型コラーゲン 7s (< 7 μg /l)、body mass index (BMI, < 25 kg/m²) の項目で有意差を認めた。単変量解析で有意差を持つ因子を抽出して多変量解析を行ったところ、AFP < 10 μg/l (odds ratio (OR) 4.69, p=0.016)、IFN 治療歴無し (OR 8.47, p=0.010)、リバビリン/体重比 9 mg/kg \leq (OR 8.87, p=0.003) が SVR12 達成に寄与する独立して有意な因子として抽出された。また、302 例中解析可能な 200 例で AFP 値の解析を行った。SVR12 群</p>			

では治療前と比較して治療終了時、治療終了後 12 週どちらにおいても有意に AFP の低下を認めた(どちらも $p < 0.001$)。302 例中解析可能な 97 例で治療前後の肝硬度の変化についてサブグループ解析を行ったところ、SVR12 群、non-SVR12 群共に治療後に有意な低下を認めた(それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.045$)。302 例中解析可能な 82 例で行った CAP の変化については SVR12 群・non-SVR12 群共に有意差は認められなかった。

study 2 では、HCV genotype 1 または 2 型感染を認めた非代償性肝硬変患者でソフォスブビル+ベルパタスビル治療を受けた 33 例を対象とし、同治療の有効性と関連する因子を統計学的に検討した。治療不成功例では治療前と再燃時の HCV の NS5A および NS5B 領域のアミノ酸変異をダイレクトシーケンスで解析した。加えて治療前後の肝予備能の変化について統計学的に検討を行った。治療効果判定は、study 1 と同様に SVR12 達成を HCV 排除成功と判断した。33 例中男性が 17 例、年齢の中央値は 74 歳であり、Child-Pugh grade B が 25 例、DAA 治療歴有りが 2 例、HCC 治療歴有りが 14 例だった。SVR12 達成率は 85% (28/33) だった。SVR12 達成に寄与する因子を単変量解析したところ、アルブミン、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、肝性脳症の有無、Child-Pugh grade で有意差を認めた。Child-Pugh grade にアルブミンと肝性脳症が含まれるため、多重共線性を避けるためにそれらを除いて Child-Pugh grade と eGFR を用いて多変量解析を行ったところ、Child-Pugh grade B (OR 35.84, $p = 0.045$) が SVR12 達成に寄与する独立して有意な因子として抽出された。non-SVR12 群の 4 例で治療前と再燃後の HCV の NS5A および NS5B 領域のアミノ酸変異をダイレクトシーケンスによって解析した。genotype 1b の 3 例ではベルパタスビルに対して高い耐性を示す L31 と Y93 の 2 重変異が認められることが多く、genotype 2b の 1 例では開始前には認めなかった L28 wild から L28F への変化を認めた。ソフォスブビルに強い耐性を示すとされる NS5B 領域の S282 変異は、治療前後で 1 例も認めなかった。また、治療前、治療終了時、治療終了後 12 週での総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン活性の変化を SVR12 群と non-SVR12 群に分けて検討した。SVR12 群においてアルブミンが治療終了時、治療終了後 12 週ともに有意に増加していたが(いずれも $p < 0.01$)、non-SVR12 群ではいずれの数値も有意差は認めなかった。さらに、Child-Pugh grade の変化を治療前後で検討したところ、SVR12 群では 32% (9/28) の症例で Child-Pugh grade の改善(B から A または C から B)を認めた。

以上の結果から、本論文はソフォスブビルを含む抗ウイルス療法の効果と治療予測因子を明らかにし、非代償性肝硬変患者においても、HCV 排除により肝予備能が改善することが示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。