

学位論文全文要約

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)
Hepatology Research, in press.

大屋 一輝

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】C型肝炎ウイルス関連非代償性肝硬変患者に対するソホスブビル(SOF)+ベルパタスビル(VEL)併用療法が認可されたが、実臨床における有効性についてはまだ不明瞭なため、その有効性について検討した。

【方法】HCV genotype 1 または 2 型感染を認めた非代償性肝硬変患者で SOF+VEL 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。治療終了 12 週後までの血中 HCV RNA 持続陰性(SVR12)達成を HCV 排除成功と判断した。33 例中男性が 17 例、年齢の中央値は 74 歳だった。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。【結果】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。ソホ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。【結論】SOF+VEL 治療は Child-Pugh grade C の患者で有効性が低下した。非代償性肝硬変の患者においても C 型肝炎ウイルス排除により肝予備能の改善が期待できることが証明された。