



| | |
|---------------------|---|
| Title | DAAs治療によるHCV排除が肝病変及び肝外病変に与える影響についての検討 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 得地, 祐匡 |
| Description | 配架番号 : 2773 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第15455号 |
| Issue Date | 2023-03-23 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/89997 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | TOKUCHI_Yoshimasa_abstract.pdf, 論文内容の要旨 |



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 得地 祐匡

学位論文題名

DAAs 治療による HCV 排除が肝病変及び肝外病変に与える影響についての検討

(Study of the impact of HCV elimination by DAA treatment on hepatic and extrahepatic disease)

【背景と目的】直接作用型抗ウイルス薬(Direct acting antivirals, DAA)は、合併症のない C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus, HCV)感染患者だけでなく、併存疾患を有する患者においても、安全かつ高率に HCV を排除できる事が報告されている。しかし、DAA 治療による HCV 排除が、併存疾患にどのような影響を及ぼすかは十分に検討されていない。HCV 感染は、腎機能障害の原因となり得るため、DAA 治療による HCV 排除によって、腎機能の改善が期待されるが、最近の大規模研究で、DAA 治療による HCV 排除後に、推定糸球体濾過量 (estimated Glomerular filtration rate, eGFR)の低下を認めた事が報告された。一方、慢性肝疾患患者では、骨格筋量低下に伴う血清クレアチニン濃度の低下により、腎機能の過大評価が頻繁に起こる事が報告されている。また、低骨格筋量患者で DAA 治療後に骨格筋量増加を認めた事が報告され、DAA 治療後の骨格筋量増加が eGFR に影響を与えた可能性が考えられた。そこで第一章では、DAA 治療による HCV 排除が腎機能に及ぼす真の影響を明らかにする事を目的とした。また DAA 治療後の骨格筋量変化について、HCV 排除によって骨格筋喪失を抑制した報告や、低骨格筋量患者で骨格筋量増加を認めた報告があるものの、そのメカニズムについては明らかにされていない。第二章では、DAA 治療前後の骨格筋量変化と、関連する因子について検討を行った。また HCV 感染は、肝臓における脂肪滴の過剰産生により、肝脂肪化を引き起こす事が示唆されており、HCV 排除により肝脂肪化が改善する可能性がある。一方で HCV 排除は、肝臓のコレステロール分泌を促進する事により、脂質異常症を引き起こす事が危惧される。HCV 排除後の、脂肪肝の存在は肝発癌、線維化進行と関連する事が報告されているが、HCV 排除後の脂肪肝、脂質異常症の長期的な変化や相関性については十分に明らかにされていない。第三章では、DAA 治療による HCV 排除が肝脂肪化および脂質異常症に与える影響を検討した。

【対象と方法】(第一章)2014 年 10 月から 2018 年 4 月の間に当院で DAA 治療を受けた HCV 感染患者で、治療開始時および投与終了後 48 週目 (以降 SVR(Sustained virological response)48) に臨床情報と保存血清を有する 207 例を対象とした。腎機能は、血清クレアチニン濃度から算出された eGFR(以降 eGFRcre)および血清シスタチン C 濃度から算出された eGFR(以降 eGFRcys)を用いて、DAA 治療による腎機能の変化を評価した。eGFRcys と比較して eGFRcre が 20%以上高値である場合を、腎機能の過大評価と定義した。骨格筋量は、治療開始前と SVR48 以降に撮像した CT 検査で、Psoas muscle mass index (PMI) を用いて推定した。

(第二章)2014 年 10 月から 2019 年 11 月の間に当院で DAA 治療を受けた HCV 感染患者で、治療開始時および SVR48 に臨床情報と保存血清を有し、治療開始前および SVR48 以降で CT 検査を撮像していた 58 例を対象とした。骨格筋量は、第一章と同様に PMI を用いて推定した。

(第三章)2014 年 11 月から 2019 年 1 月の間に当院で DAA 治療を受けた HCV 感染患者で、DAA 投与終了後 96 週後(以降 SVR96)まで経過がフォローされ、ベースライン、DAA 投与終了後 24 週後(以降 SVR24)、SVR96 において、保存血清を有し、Controlled attenuation parameter(CAP)により肝脂肪化が評価された、100 例を対象とした。その内、DAA 投与終了後 144 週後(以降 SVR144)までフォローされ、適切な臨床データを有していた症例では、SVR144 においても同様に解析を行った。対象症例においてベースライン時、SVR24、SVR96、SVR144 における、脂肪肝の有無、脂質プロファイル、およびその相関の経時的変化について解析を行った。

【結果】(第一章)eGFRcre は既報通り SVR48 で有意に低下したが、eGFRcys は治療開始時と SVR48 の間で有意な変化を認めなかった。治療開始時では、eGFRcre が eGFRcys よりも有意に高かったが、SVR48 では有意差を認めなかった。64 例(31%)で治療開始時の腎機能が過大評価されており、多変量解析で、ベースラインでの肝硬変の有無と低アルブミン血症、SVR48 での肝硬変の有無と年齢が、腎機能の過大評価との関連が明らかに

なった。骨格筋量変化を評価し得た症例のうち、65%で PMI が増加した。SVR48 で PMI が増加した症例では、eGFRcre が有意に低下していたが、PMI が増加しなかった症例では、治療開始時と有意差を認めなかった。一方で eGFRcys は、PMI 増加の有無にかかわらず、治療前後で有意な変化を認めなかった。

(第二章)DAAs 治療による HCV 排除後で、70.7%で PMI の増加を認め、コホート全体でも PMI の変化率が有意に上昇した。治療前に収集された臨床情報では、PMI 増加と有意な相関のある因子は認めなかったが、慢性肝疾患患者の骨格筋量と関連が報告されている因子を追加で解析したところ、血清遊離カルニチン濃度の変化率は PMI の変化率と有意な正の相関を認めた。血清遊離カルニチン濃度の上昇は血清アルブミン濃度の上昇と相関を認めた。

(第三章)脂肪肝と脂質異常症の有病率は、体重の変化を伴わず、SVR96 で有意に増加した。SVR24,SVR96,SVR144 では、ベースライン時と比較して、総コレステロール(Total cholesterol, T-C),低比重リポ蛋白質-コレステロール(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) ,small dense LDL-C(sdLDL-C),CAP 値が有意に増加した。ベースラインの CAP 値とその変化量は、全ての時点で有意な負の相関を示した。同様に、ベースラインの LDL-C とその変化量についても同様に全ての時点で負の相関を認めた。ベースラインでは、CAP 値と LDL-C,sdLDL-C は有意な相関を示さなかったが、治療後、CAP 値と LDL-C,CAP 値と sdLDL-C は全ての時点で有意な相関を示した。

【考察】(第一章)今回の検討から、DAAs 治療による HCV 排除後に、骨格筋量が増加し血中クレアチニンが上昇することにより、eGFRcre が低下する事で、腎機能が増悪したように見えるものの、eGFRcys は有意な変化を認めず、真の腎機能は治療前後で変化しないと考えられた。腎機能は慢性肝疾患患者の予後予測因子であり、正確な腎機能評価が非常に重要であるため、骨格筋量による腎機能の過大評価の可能性を考慮する必要があると考えられた。一方で、eGFRcys は DAAs 治療後の骨格筋量増加の有無にかかわらず、変化を認めないことから、骨格筋量の影響を受けない事が示され、慢性肝疾患患者において、有用な腎機能評価手段と考えられた。

(第二章)本検討では、DAAs 治療による HCV 排除後に、骨格筋量の変化率の上昇を認め、さらにその増加が遊離カルニチンの増加と相関がある事が初めて明らかにされた。そのメカニズムは明らかではないが、カルニチン上昇により、ミトコンドリア内のエネルギー代謝の正常化や、高アンモニア血症の改善、抗炎症作用による筋喪失の抑制等のメカニズムの関与が想定された。遊離カルニチンの上昇はアルブミンの上昇と相関を認め、HCV 排除による肝合成能改善が、肝臓で産生されるカルニチン量増加に関与した可能性がある。

(第三章)これまで HCV 排除は肝脂肪化を改善させることが予測されていたが、今回の結果は予測と反したものであった。本研究では、DAAs 治療後に、ベースラインの CAP 値が高い症例の大半で、CAP 値が減少したが、ベースラインの CAP 値が高い症例でも 42%で、CAP 値の上昇を認めた。これらの症例では、ベースラインの血清 T-C 濃度が有意に高かったため、ベースラインの CAP 値が高く、さらに血清 T-C 濃度も高い症例では、治療後も肝脂肪化が増悪するリスクがあり、慎重な経過観察が必要であると考えられた。さらに本研究では、治療後に脂質異常症の有病率も上昇し、肝脂肪化との有意な相関を認めた。心血管疾患は、HCV 感染症の肝外病変の 1 つであり、HCV 排除は一般的に心血管疾患のリスクを減少させるが、一部の症例では、脂肪肝と脂質異常症の併発により、心血管系疾患発生のリスクが高く、より慎重な経過観察が必要と考えられる。

【結論】(第一章)DAAs 治療による HCV 排除後に、eGFRcre は有意に低下したが、骨格筋量変化の影響の為に、腎機能の変化を正確に反映していない可能性がある。eGFRcys は DAAs 治療前後で骨格筋量変化にかかわらず有意差を認めず、慢性肝疾患患者における腎機能評価の有用な代替方法と考えられる。

(第二章)DAAs 治療による HCV 排除後に、骨格筋量の相対的な増加を認めた。骨格筋量の増加は血清遊離カルニチン濃度の上昇と有意な関連を認め、カルニチン補充が DAAs 治療後の低骨格筋量患者における、治療の選択肢となる可能性がある。

(第三章)DAAs 治療による HCV 排除後に、脂質異常症を伴った脂肪肝の有病率が有意に増加した。HCV 排除後の脂肪肝は肝発癌リスクになるとともに、脂質異常症の併発は、心血管疾患発症のリスクになるため、治療後もこれらの患者には注意深い経過観察が必要である。