



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 [全文の要約]
Author(s)	得地, 祐匡
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2773 他
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/2115/90034
Type	doctoral thesis
File Information	TOKUCHI_Yoshimasa_summary.pdf



学位論文(要約)

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 DAAs
treatment on hepatic and extrahepatic disease)

2023 年 3 月

北海道大学

得地 祐匡

学位論文(要約)

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 DAAs
treatment on hepatic and extrahepatic disease)

2023 年 3 月

北海道大学

得地 祐匡

【背景と目的】

直接作用型抗ウイルス薬(Direct acting antivirals, DAAs)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 DAAs 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、DAAs 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、最近の研究で DAAs 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 DAAs 治療後に骨格筋量増加を認めた事が報告され、DAAs 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、DAAs 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。

さらに、DAAs 治療後の骨格筋量変化のメカニズムについては明らかにされていないため、第二章では DAAs 治療前後の骨格筋量変化と関連した因子について検討した。

また、HCV 感染は肝脂肪化を引き起こす事が示唆されており、HCV 排除は肝脂肪化の改善に寄与する可能性がある。一方で HCV 排除は、肝臓のコレステロール分泌を促進し、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、線維化進行との関連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関連については十分に明らかにされていない。第三章では DAAs 治療による HCV 排除が肝脂肪化及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 DAAs 治療を受けた HCV 感染患者で、治療開始時及び投与終了後 48 週目（以降、Sustained virological response 48 : SVR48）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)及び血清シスタチン C 濃度から算出された eGFR(以降、eGFRcys)を用いて、DAAs 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、治療開始時及びSVR48に臨床情報と保存血清を有し、治療開始前及びSVR48以降でCT検査を施行した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週目(以降、SVR96)まで経過がフォローされ、治療開始時、DAA投与終了後24週後(以降、SVR24)、SVR96において、保存血清を有し、Transient Elastography (TE)による肝脂肪化と肝硬度の評価が施行された100例を対象とした。そのうちDAA投与終了後144週後(以降、SVR144)までフォローされ、適切な臨床情報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。対象症例において治療開始時、SVR24、SVR96、SVR144における肝脂肪化、脂質プロファイルの経時的変化及びその関連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で有意な変化を認めなかった。治療開始時は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、多変量解析で治療開始時の肝硬変の有無及び低アルブミン血症と関連することが明らかになった。骨格筋量変化を評価し得た57例のうち、37例で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)

DAA治療によるHCV排除後の41例にPMIの増加を認め、コホート全体でも治療後のPMI変化率は有意に高値であった。治療前の臨床データはPMIの増加と相関を認めなかったが、慢性肝疾患患者の骨格筋量との関連が報告されている因子のうち、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有意な正の相関を認めた。

(第三章)

脂肪肝と脂質異常症の有病率は BMI や体重の変化を伴わず、SVR96 で有意に増加した。SVR24、SVR96、SVR144 では、治療開始時と比較して総コレステロール、Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)、sdLDL-C (small-dense LDL-C)、CAP (Controlled attenuation parameter)値が有意に増加した。治療開始時の CAP 値とその変化量は、SVR24、SVR96、SVR144 のすべての時点で有意な負の相関を認めた。治療開始時の LDL-C とその変化量についても同様の結果を認めた。治療開始時では、CAP 値と LDL-C、sdLDL-C は有意な相関を認めなかったが、DAAs 治療による HCV 排除後、CAP 値と LDL-C、CAP 値と sdLDL-C は全ての時点で有意な正の相関を示した。

【考察】

(第一章)

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 eGFR_{cre} が低下するため腎機能が増悪したように見えるものの、eGFR_{cys} 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。腎機能は肝硬変患者の予後予測因子であり、慢性肝疾患患者で正確に腎機能を評価する事は極めて重要である。より正確な腎機能評価を行うためには、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。

(第二章)

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を初めて明らかにした。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るミトコンドリア内のエネルギー代謝の正常化による筋喪失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正の相関を認め、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、本結果は予測と反したものであった。すなわち、DAAs 治療後にベースラインの CAP 値が高い症例の 42%で CAP 値の上昇を認め、これらの症例ではベースラ

インの血清総コレステロール(Total cholesterol, T-C)濃度が有意に高いことが明らかになり、慎重な経過観察が必要と考えられた。さらに脂質異常症の有病率も治療後に上昇し、肝脂肪化との有意な正の相関を認めた。HCV 感染は心血管疾患リスクであり、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 HCV 排除後も心血管系疾患発生のリスクがあると考えられる。

【結論】

(第一章)

DAAs 治療による HCV 排除後に eGFR_{cre} 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。

eGFR_{cys} は DAAs 治療前後で骨格筋量変化にかかわらず有意な変化を認めず、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、血清遊離カルニチン濃度の上昇との関連が明らかとなった。HCV 排除後も筋肉量が改善しない症例は、カルニチン補充が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。