



平成 30 年 7 月 20 日  
大阪市立大学

多くの症例による研究

## C 型慢性肝炎 飲み薬 (DAA) 治療後の肝組織の改善を 顕微鏡レベルで確認

### <概要>

大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学の榎本 大 (えのもと まさる) 准教授らのグループは、C 型慢性肝炎に対する経口 DAA (直接作用型抗ウイルス薬) 治療後の肝組織の改善を顕微鏡レベルで確認し、その結果について世界で初めて報告しました。

C 型慢性肝炎に対する DAA 治療後の肝病理組織所見の検討は、これまで十分になされていませんでした。本研究では DAA 治療によってウイルス排除に成功し、かつ血液検査で異常が見られなかった 51 症例に対し肝生検を行い、炎症、線維化、鉄沈着、脂肪化などの項目について調べました。その結果、ほとんどの症例で肝組織の改善が見られました。また、同時に約 2 割程度の症例に有意な炎症が残存していることがわかりました。

DAA によって C 型肝炎ウイルスを排除することにより、血液検査のみならず肝生検結果の改善も見られたことから、治療によって将来的には肝硬変や肝臓がんへの進展が予防できることが期待されます。一方、炎症が残存していた症例の少なくとも一部は脂肪肝炎が原因であったことから、治療後もアルコール多飲や肥満などを避けて生活習慣に注意する必要があると考えられます。

本研究の成果は、United European Gastroenterology Journal 誌に掲載されました。

【雑誌名】 United European Gastroenterology Journal

【論文名】 "Short-term histological evaluations after achieving a sustained virologic response to direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C"

【著者】 Masaru Enomoto, Yoshihiro Ikura, Akihiro Tamori, Ritsuzo Kozuka, Hiroyuki Moytoyama, Etsushi Kawamura, Atsushi Hagihara, Hideki Fujii, Sawako Uchida-Kobayashi, Hiroyasu Morikawa, Masaru Enomoto, Yoshiki Murakami, Norifumi Kawada

【URL】 <http://journals.sagepub.com/eprint/thmkjsVG6n2j8auijACk/full>

### <研究の背景>

C 型肝炎ウイルスは感染者が日本で約 150 万人とされており、我が国の肝硬変・肝臓がんの原因の約 65%を占めています。また、C 型肝炎ウイルスの肝外病変として、血液疾患、腎疾患、皮膚疾患などを引き起こす可能性があることも知られています。C 型肝炎の治療には長年、インターフェロンが用いられてきましたが、副作用が多いため高齢者への治療が困難で、ウイルスの排除率も限定的でした。これに対し、2014 年からはインターフェロンを使わず、DAA (直接作用型抗ウイルス剤) と呼ばれる飲み薬による治療で、ほとんど副作用なく 100%近くの患者がウイルスを排除できるようになりました。

インターフェロン治療で C 型肝炎ウイルスが肝細胞から完全排除された場合、血液検査の結果が改善するだけでなく、肝生検組織で顕微鏡レベルの炎症や線維化が改善され、長期的には肝硬変や肝臓がんへの進展率も抑制され、肝外病変も改善することが示されてきました。一方、DAA 治療で血液検査の結果が改善するのは確かですが、肝生検組織所見が改善するか、長期的に病気の進展が抑制されるか、肝外病変が改善するかは不明でした。研究グループでは既に DAA 治療後の肝生検組織から C 型肝炎ウイルスが完全に排除されていることを遺伝子レベルで証明し<sup>\*1</sup>、肝外病変のひとつである乾癬の皮膚病変が改善していることを示してきました<sup>\*2</sup>。今回は DAA 治療後の肝生検組織で肝内の炎症や線維化が改善しているかに注目して研究を行いました。

※1. Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. Detection of HCV RNA in Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Agents: Occult or Science Fiction? *Gastroenterology*. (IF 20.773) 2017 Jul;153(1):327-328.

※2. Enomoto M, Tateishi C, Tsuruta D, Tamori A, Kawada N. Remission of Psoriasis After Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Direct-Acting Antivirals. *Ann Intern Med*. (IF 19.384) 2018 May 1;168(9):678-680.

### <研究の内容>

大阪市立大学医学部附属病院で DAA 治療によりウイルス排除に成功した C 型慢性肝疾患 691 例のうち、同意が得られた 51 例(65±10 歳、女性 28 例、ALT 19±12 IU/L、血小板数 17.8±5.4 万/ $\mu$ L)に、治療終了後 41±20 週後に肝生検を行いました。

治療後肝生検の炎症グレード(A0/A1/A2/A3)は 18/24/8/1 例、線維化ステージ(F0/F1/F2/F3/F4)は 3/20/15/9/4 例でした。A2 以上の有意な炎症が残存していた 9 例中 4 例には、5%以上の脂肪化を伴っていました(図 1)。また、治療前に肝生検を行った 20 例では 1.2 年前(中央値)との比較が可能で、炎症グレードは 1.3±0.6→0.7±0.9(改善 13/不変 6/悪化 1 例)と有意に改善しましたが(P = 0.0043)、線維化ステージの変化 1.8±1.0→1.7±1.3(改善 5/不変 11/悪化 4 例)は有意ではありませんでした(P = 0.45)。鉄沈着グレードは 1.2±1.2→0.5±0.5(改善 11/不変 7/悪化 2 例)と有意に改善しましたが(P = 0.0093)、脂肪化スコアの変化 0.4±0.5→0.5±0.6(改善 1/不変 14/悪化 5 例)は有意ではありませんでした(P = 0.10) (図 2)。

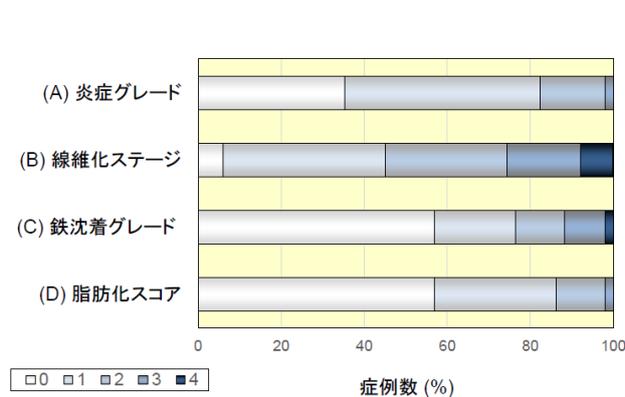


図1 DAA治療後の肝生検の結果

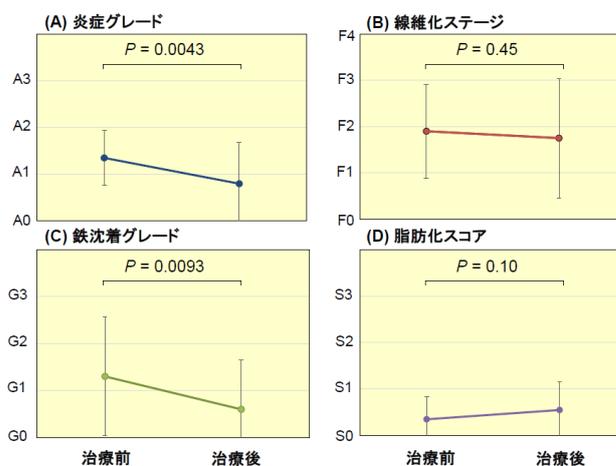


図2 DAA治療前後の肝生検結果の変化

### <今後の展開について>

DAA による治療後も肝生検組織内に炎症が残っていた者のうち脂肪肝炎の症例には、アルコール制限、肥満の解消など生活習慣の注意が必要です。また、炎症の残存の原因が不明の症例もあり、そのメカニズムの解明が求められます。

治療前後の肝生検を比較した結果からは、肝内の炎症と鉄沈着は改善していました。これまでC型肝炎では鉄過剰が炎症を悪化させることが示されてきましたが、今回の結果からDAAによるウイルス排除後は、鉄制限食は必要ないと考えられます。有意でなかった線維化の改善に関しては、より長期の観察を続けていく必要があると思われます。

#### <本研究について>

本研究は高槻病院病理診断科・伊倉義弘先生の協力と科研費【基盤研究C：SVR症例におけるマイクロRNAを用いた肝発がんリスクマーカーの開発(16K09369)】の資金を得て実施されました。

---

#### 【ご取材について】

##### ■お電話（電話対応者：肝胆膵病態内科学 准教授 榎本 大 TEL：06-6645-3905）

7月20日（金）15時以降

7月23日（月）16時以降

7月24日（火）13時以降

##### ■対面

7月24日（火）13時以降 阿倍野キャンパスにおいてアレンジ可能です。

広報室（TEL：06-6605-3411）までお問い合わせください。

<h4>【研究内容に関するお問合せ先】</h4>	<h4>【ご取材に関するお問合せ先】</h4>
大阪市立大学大学院医学研究科	大阪市立大学法人運営本部広報室
肝胆膵病態内科学 准教授 榎本 大	担当：三苫（みとま）
TEL：06-6645-3905	TEL：06-6605-3411
E-mail：enomoto-m@med.osaka-cu.ac.jp	E-mail：t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp