OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Liver Fibrosis Is Associated With Corrected QT Prolongation During Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for Patients With Chronic Hepatitis C
Author(s)	田畑, 優貴
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70730
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　田畑　優貴

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主　査	大阪大学教授	竹原 徹郎
副　査	大阪大学教授	栗木 元史
副　査	大阪大学教授	松村 泰志

論文審査の結果の要旨

C型慢性肝疾患患者に対するLedipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF)治療は、臨床試験において高い有効性と安全性が報告されている。一方で、少数例ではあるが、わが国からLDV/SOF治療中にQTc間隔の延長を認めた症例が報告されている。本研究では、まず、C型慢性肝疾患患者470例を対象にLDV/SOF治療の有効性及び安全性を検討し、次に心電図の経時的評価が可能であった395例を対象に同治療中のQTc間隔の推移を検討した。QTc間隔が450ms以上に延長することをQTc間隔の延長と定義した。470例において、著効率は96.0% (451/470)で、副作用中止率は0.9% (4/470)であった。395例において、QTc間隔は治療前に比し、治療中に有意に延長し、治療終了12週後には治療前まで改善した。治療前のQTc間隔が450ms未満であった376例中、24例(6.4%)で治療中にQTc間隔の延長を認め、多変量解析にて、治療前のAPRI、QTc間隔が、治療中のQT間隔の延長に寄与する有意な因子であった。APRIは非侵襲的肝線維化診断法であることから、肝線維化がLDV/SOF治療中のQTc間隔の延長に関与している可能性が示唆された。これらの研究結果は、LDV/SOF治療中にQTc間隔が延長し、そこには肝線維化が関与する可能性を示唆した優れた論文であり、学位に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	田畑　優貴
論文題名 Title	Liver Fibrosis Is Associated With Corrected QT Prolongation During Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for Patients With Chronic Hepatitis C (C型慢性肝炎患者に対するLedipasvir/Sofosbuvir治療中のQTc間隔の延長は肝線維化と関連する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

C型慢性肝疾患に対するledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF)治療は、高い有効性と安全性を認めることが国内外の臨床試験において報告されており、我が国及び欧米のガイドラインでは、LDV/SOF治療はgenotype1型C型慢性肝疾患に対する第一選択薬となっている。しかし、海外の市販後調査では、SOFと他のC型肝炎治療薬との併用治療中に9例で著明な徐脈を認めたことが報告され、我が国のLDV/SOF治療の臨床試験においても、2例で重篤な心血管イベントを認めたことが報告された。さらに我が国から、LDV/SOF治療中にCorrected QT (QTc)間隔の延長を認めたことが報告されている。しかしながら、少数例での検討であり、臨床試験においてもLDV/SOF治療中のQTc間隔の推移については検討されていない。本研究では、genotype1型C型慢性肝疾患患者に対するLDV/SOF治療の有効性と安全性、さらにQTc間隔に与える影響について検討することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

(方法)　大阪大学医学部附属病院および関連8施設において、genotype1型C型慢性肝疾患に対するLDV/SOF治療前向き研究に2015年9月から2016年2月に開始登録された470例を対象とした。LDV (90mg/day)/SOF (400mg/day)を1日1回、12週間投与し、血液検査は治療開始時、治療1週、2週、以降は治療中2週毎に測定した。心電図は治療開始時、治療4週、8週、12週及び治療終了12週後に測定し、QTc間隔が450ms以上となることをQTc間隔の延長と定義した。治療終了24週後のC型肝炎ウイルスの陰性化を著効と定義した。非侵襲的肝線維化診断法として、asparate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI)及びFIB-4 indexを用いた。まず、470例において有効性及び安全性をintention-to-treat解析にて検討した。次に、心電図を経時的に測定可能であった395例においてQTc間隔の推移を検討した。

(成績)　470例における年齢の中央値は70歳で、慢性肝炎症例が366例、肝硬変症例が104例であった。著効率は96% (451/470)で、背景肝疾患別では慢性肝炎症例で97%、肝硬変症例で93%と2群間で差を認めなかった(p=0.101)。副作用中止例は4例で、その内訳は腎機能障害が1例、高カリウム血症が1例、肺炎が1例、突然死(原因不明)が1例であった。心電図を経時的に測定可能であった395例において、QTc間隔は治療前に比し、治療中に有意に延長し、治療終了12週後には治療前と同程度まで改善した。治療前のQTc間隔が450ms未満であった376例の内、24例(6.4%)で治療中にQTc間隔の延長が認められた。多変量解析において、治療前のAPRI (≥0.76; odds ratio, 4.375; p=0.005)及びQTc間隔(≥416 ms; odds ratio, 4.823; p=0.003)が、治療中のQTc間隔の延長に寄与する有意な因子であった。APRIは非侵襲的肝線維化診断法であることから、背景肝疾患別に検討を行ったところ、肝硬変症例では慢性肝炎症例に比し、治療中のQTc間隔は有意に延長し、治療中のQTc間隔の延長を有意に高率に認めた。1例で治療開始1週に発作性上室性頻拍を認めたためにベラパミル塩酸塩を開始したが、LDV/SOF治療を完遂可能であった。その他の症例では心血管イベントを認めなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

LDV/SOF治療中に6.4%でQTc間隔の延長が認められ、QTc間隔の延長には肝線維化が関与している可能性が示唆された。特に肝硬変症例においては、症例に応じて、LDV/SOF治療中はQTc間隔のモニタリングを考慮すべきである。