



Title	B型慢性肝炎に対する α -Interferon治療とその長期予後について
Author(s)	加藤, 道夫
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37690
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

氏 名	加 藤 道 夫
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 9 9 6 1 号
学位授与年月日	平 成 3 年 12 月 3 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	B 型慢性肝炎に対する α -Interferon 治療とその長期予後について
論文審査委員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信
	(副査) 教 授 森 武 貞 教 授 矢 内 原 千 鶴 子

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

B 型慢性肝炎の治療として本邦では 1988 年以降 HBe 抗原陽性かつ DNA-polymerase 活性陽性例に対してインターフェロン (IFN) の保険適応がなされ、現在広く普及している。しかし、その治療効果に関して当初期待されたほどの成績は得られておらず、逆に種々の問題点が浮かびあがってきた。著者らは 1981 年より IFN の投与を始めその成績を報告してきたが、今回、ヒト白血球 IFN (IFN- α) 投与 B 型慢性肝炎例の長期予後についての臨床的検討を行うとともに、IFN 治療の問題点について考察した。

〔方 法〕

対象は HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎 64 例 (男性 39 例, 女性 25 例, 平均年齢 33.3 歳) で、IFN- α 投与後の平均観察期間は 58.3 カ月、投与後 5 年以上経過した症例は 33 例であった。投与方法は総量 6.8×10^6 I. U. $\sim 10 \times 10^6$ I. U. の少量間歇投与群 19 例, 総量 30×10^6 I. U. $\sim 90 \times 10^6$ I. U. の中等量投与 45 例で、中等量投与群の 1 クール投与量は 40×10^6 I. U. までで、最高 3 クールまで施行した。各症例の sample score は既報の如く、年齢、性別、投与前 HBe 抗原 cut off index (C. I.), DNA-P 活性, alanine aminotransferase (ALT) および組織学的診断の 6 項目についての多変量解析 (数量化理論 II 類) によって求めた各因子のカテゴリー・ウェイトを合計して算出し、これによって対象を高 score 群 (I 群), 中 score 群 (II 群), 低 score 群 (III 群) の 3 群に分類した。今回の統計学的検討は、HBe 抗原消失 (SN) 率, 持続 HBe 抗原, 抗体 seroconversion (SC) 率および持続 ALT 正常化

(ALT-N) 率については Kaplan-Meier 法によって求め、多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用い、年齢、性別、投与前 HBe 抗原 C.I., DNA-P 活性、ALT および組織学的診断の 6 項目について解析した。また、初回 HBe 抗原消失 (I-SN), 持続 HBe 抗原消失 (C-SN), HBe 抗原抗体 SC と持続 ALT 正常化との関係についても検討した。

〔成績〕

初回 HBe 抗原消失 (I-SN) を IFN- α 投与後の HBe 抗原消失 (SN) の時点とする初回 HBe 抗原消失 (I-SN) 率は、投与後 3 年で 72.6%, 5 年では 78.6% であった。一方、HBe 抗原が以後持続的に消失した持続 HBe 抗原消失 (C-SN) の時点を HBe 抗原消失とする持続 HBe 抗原消失 (C-SN) 率は、投与後 3 年で 49.6%, 5 年では 67.7% と初回 HBe 抗原消失率より 10~25% 低率であった。これは HBe 抗原再出現 (re SP) 例が多数存在するためと考えられる。投与前の状態を示す sample score 別にみると、SN を最も期待できる I 群では C-SN 率も高率であったが、II 群では re SP 例が多数認められ、III 群では I-SN 率、C-SN 率がともに低率であった。投与前諸因子の状態では SN が期待し難いと考えられる症例は、SN が生じ難いだけでなく一旦 SN となっても re SP 出現の頻度も高いと考えられる。持続 ALT 正常化 (ALT-N) 率は投与後 5 年で 59.6% と、C-SN 率に比し 5~15% 低率であった。これは HBe 抗原陰性 DNA-P 陽性例の存在によるものであった。女性は男性に比し C-SN 率、ALT-N 率は有意に高率で、re SP 率は有意に低率であった。これが HBe 抗原陽性肝硬変例における性差の一因と推察される。Cox の比例ハザードモデルによる投与前諸因子の検討でも C-SN に最も強く関与する因子は性別 (女性) で、以下、ALT 高値、HBe 抗原 C.I. 低値、若年層の順であった。SC 率は投与後 5 年で 36.8% と ALT-N 率よりさらに 20% 以上低率で、SC が ALT-N に先だって生じる例は少数であった。また、C-SN 例における SC の有無と ALT-N 率には全く差が認められず、SC は ALT-N を来すための必要条件ではなく、ALT-N 持続後の結果ではないかと推察される。

〔総括〕

IFN- α 投与 HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎 64 例を平均 58.3 カ月間経過観察し、IFN- α 治療効果と各症例の長期予後について Kaplan-Meier 法および Cox の比例ハザードモデルを用いて検討した。その結果、IFN 治療の目標は第一に初回 HBe 抗原消失 (I-SN), 第二に持続 HBe 抗原消失 (C-SN), 第三が HBe 抗原 DNA-P 活性両者陰性化でそれによる持続 ALT 正常化 (ALT-N), さらに組織学的改善を得ることが最終目標となる。このためには投与対象別の治療法の選択が必要で、女性、若年者、ALT 高値例等の IFN 治療効果が期待できる症例には IFN 単独投与を第一選択とし、HBe 抗原再出現 (re SP) 例、HBe 抗原陰性 DNA-P 活性陽性例にも積極的な IFN 投与が望まれる。一方、投与前諸因子の状態で投与効果が得難いと予測される症例に対しては、若年であれば時期を待ち、また、治療を行う場合は IFN 単独投与よりは INF- γ あるいはステロイド剤の前投与併用法等を選択すべきと考える。

論文審査の結果の要旨

本研究はB型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の有効性と、現在行われている治療における課題について、ヒト白血球インターフェロンを投与したB型慢性肝炎例の長期予後に関する統計学的解析から検討したものである。

本研究によって得られた新知見はB型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果の向上に大きく寄与するものであり、学位に値すると考える。