The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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

【41】

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　9961　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6.8×10^6I.U.～10×10^6I.U.の少量間歇投与群19例，総量30×10^6I.U.～90×10^6I.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40×10^6I.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。