

Title	Analysis for factors associated with antiviral effect during IFN plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C
Author(s)	小瀬, 嗣子
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49844
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

[55]

氏名	お せ つ ぶ ね こ 小 瀬 嗣 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 2 7 6 4 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Analysis for factors associated with antiviral effect during IFN plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C (C型肝炎に対する IFN/Ribavirin 併用療法における治療効果関連因子の 解析)
論文審査委員	(主査) 教授 林 紀夫 (副査) 教授 川瀬 一郎 教授 金倉 謙

論文内容の要旨

〔目的〕

C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染者では、炎症により肝線維化が惹起され、慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと進展する。このようなC型肝炎における肝病変進展は、抗ウイルス療法によるHCV排除によって抑止されるが、難治性であるgenotype1型高ウイルス量群では、抗ウイルス療法の第一選択であるPegylated interferon(Peg-IFN) / Ribavirin(RBV)併用療法においても約半数でウイルス排除が得られず、治療効果の改善が必要である。本検討では、難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法の治療効果向上を目標とした治療方法の考案を目的として、同療法における治療効果に関与する因子の解析を行った。

〔方法〕

大阪大学ならびに大阪大学関連施設において、2002年12月より2006年12月までにPeg-IFN/RBV併用療法(48週投与)が開始されたgenotype1型高ウイルス量(HCV RNA \geq 100KIU/ml)のC型肝炎1435例を対象とした。治療開始12週迄のHCV RNA陰性化をEarly virologic response (EVR)、治療開始13~24週迄のHCV RNA陰性化をLate virologic response (LVR)、治療終了24週後のHCV RNA陰性をSustained virologic response (SVR)と定義した。また、薬剤投与量は、実際に投与された総投与量から体重当たりの平均投与量(Peg-IFN: μ g/kg/week、RBV:mg/kg/day)として算出した。解析方法には、二群間比較の単変量解析にMann-Whitney U test、 χ^2 test、多変量解析にLogistic regression analysis(Step wise法)、多群間傾向解析にMantel-Haenszel χ^2 testを用いて検討した。

〔成績〕

1. SVRに関与する治療前因子の検討

SVRに関与する治療前の宿主因子は、単変量解析にて、年齢、性別、肝組織の炎症の程度、肝線維化進展度、白血球数、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数、AST、ALTであり、多変量解析において、年齢、肝線維化進展度、好中球数、血小板数が有意な独立因子として選択された。また、HCV RNA陰性化時期との関連では、EVR例のSVR率81%(316/391)は、LVR例のSVR率38%(31/81)に比し、有意に高率であった($p < 0.001$)。

2. 治療効果向上のための投与方法の検討

① HCV RNA陰性化に関与する因子の検討

EVRは治療完遂例の49%(445/903)に得られた。EVRに関与する因子は、多変量解析において、年齢、肝線維化進展度、好中球数、血小板数、Peg-IFN投与量が有意な独立因子であった。12週迄のPeg-IFN投与量別のEVR率を、RBV投与量10.6mg/kg(中央値)以上・10.6mg/kg未満の2群に分けて検討すると、いずれの群においても、Peg-IFN用量依存的にEVRが高率となり($p < 0.0001$)、1.2 μ g/kg以上の投与群において、1.2 μ g/kg未満に比し、有意に高いEVR率が得られた(55% vs. 31%、 $p < 0.0001$)。

② 再燃に関与する因子の検討

治療開始24週迄にHCV RNA陰性化が得られた症例において、治療後再燃に関与する因子の検討を行った。再燃に関与する因子は、多変量解析において、肝線維化進展度、RBV投与量、HCV RNA陰性化時期(EVR/LVR)が有意な独立因子であった。48週迄のRBV投与量別の再燃率を、Peg-IFN投与量1.4 μ g/kg(中央値)以上・1.4 μ g/kg未満の2群に分けて検討すると、いずれの群においても、RBV用量依存的に再燃率が低率となった($p < 0.0001$)。また、HCV RNA陰性化時期との関連では、EVR例の再燃率19%に比し、LVR例では62%とより高率に治療後再燃を認めた($p < 0.001$)。HCV RNA陰性化時期別に、再燃に及ぼすRBV投与量の影響について検討すると、EVR例では12mg/kg以上の投与により再燃率は3%と著明に低下した。LVR例においてもRBV投与量は再燃に関与し、12mg/kg以上の投与で再燃が45%に抑制された。

〔総括〕

難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法では、治療前因子により治療効果予測を行い、治療開始後は治療への反応性に基づいて薬剤投与量の目標を設定するresponse-guided therapyを行うことにより、HCV RNAの早期陰性化ならびに治療後再燃抑制がもたらされ、治療効果向上につながる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法における治療効果に関して、多数のC型肝炎症例を用いて検討したものである。本研究から、HCV-RNA陰性化に関して、Peg-IFN投与量の用量依存的な関連を認め、Peg-IFN投与量を維持することにより

早期のHCV-RNA陰性化が得られる可能性が示唆された。また、HCV-RNA陰性化例からの治療後再燃に関して、Ribavirin投与量の用量依存的な関連を認め、Ribavirin投与量を維持することにより治療後再燃が抑制する可能性が示唆された。これらの結果は、C型肝炎に対するPeg-FIN/Ribavirin併用療法において、薬剤の目標投与量を設定した治療を行うことにより、治療効果が向上する可能性を示しており、今後のC型慢性肝炎治療の更なる改善と発展に向けて有意義であると考えられる。以上より、本研究は学位の授与に値すると考えるものである。