



Title	Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection
Author(s)	山田, 涼子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51925
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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山田 涼子
論文題名 Title	Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection (エンテカビル治療中のB型慢性肝疾患の肝発癌におけるAFP値の意義)
論文内容の要旨	
〔目 的〕	
B型肝炎ウイルス（HBV）に慢性感染による肝炎の持続により、肝硬変、肝細胞癌ならびに肝不全に進展するリスクが上昇する。B型慢性肝疾患の自然経過例において、肝発癌に関与するリスク因子として、HBV DNA高値、ALT高値、肝硬変などが報告されている。そこで、発癌抑制を目的とした抗ウイルス療法として主に核酸アナログ治療が行われているが、日本で最初に認可された核酸アナログであるラミブジンを用いた無作為化比較試験において、ラミブジンの発癌抑制効果が示された一方で、治療介入後も肝発癌をきたす症例は少なくない。我々は、現在核酸アナログ治療の第一選択薬であるエンテカビル（ETV）治療を行ったB型慢性肝疾患例における、治療前および治療開始後の肝発癌リスク因子、特に肝癌マーカーであるalpha-fetoprotein（AFP）の治療後変化と肝発癌の関連を明らかにすることを目的として検討を行った。	
〔方法ならびに成績〕	
2004年7月から2012年7月に大阪大学ならびに関連施設にてETV治療を開始した840例のうち、治療開始前HBV DNA3log copies/mL（LC/mL）未満、他のウイルス性肝疾患合併例、肝発癌歴のある症例を除外し、さらに、治療期間が1年未満の症例、治療開始後1年以内に肝発癌をきたした症例を除外した496例を解析対象とした。肝発癌サーベイランスとして、3-6ヶ月毎の生化学検査・腫瘍マーカー測定・画像検査を行い、HBV DNA2.6LC/mL未満をHBV DNA陰性化（VR）、ALT30IU/L以下をALT正常化と定義した。解析方法として、paired-T test、Kaplan-Meier法、Wilcoxon signed-rank sum test、Log-rank test、Cox比例ハザードモデル、time-dependent receiver operating characteristic curvesを用いた。	
496例には非肝硬変404例、肝硬変92例が含まれ、全体の患者背景は、平均年齢:52.6±12.0（15-82）歳、男性/女性:288/208例、血小板数:16.0±5.8×10⁴/μL、ALT値:143.7±199.3IU/L、AFP値:29.0±137.1ng/mL、HBV DNA（中央値）:6.9log copies/mL（LC/mL）であり、平均観察期間は49.9±17.5ヵ月であった。ETV治療開始24週後のVR率は68%で、血小板数、アルブミン値の有意な上昇、ALT、総ビリルビン値、AFP値の有意な低下を認めた。治療前と治療後24週のAFP値の分布を検討すると、AFP低値例（10ng/mL未満）の割合は、全体では68%から91%に増加し、背景肝別に層別した場合、非肝硬変例では73%から95%、肝硬変例では48%から76%に増加していた。肝発癌の検討においては、42例で肝発癌を認め、累積発癌率は3年で6%、5年で9.6%、7年で17.2%であった。肝発癌に関与する治療前因子の検討では、単変量解析で、年齢、背景肝、血小板数、総ビリルビン値、アルブミン値、AFP値が有意な因子であり、単変量解析で有意であった因子を多変量解析で検討すると、年齢、背景肝が有意な因子であった。すなわち、55歳以上の症例では55歳未満の症例に比して3.69倍の肝発癌リスク（$p = 0.002$）を呈し、肝硬変例では非肝硬変例に比して4.77倍の肝発癌リスク（$p < 0.001$）を呈した。肝発癌に関与する治療開始後因子の検討では、単変量解析で、年齢、背景肝、24週後の血小板数、総ビリルビン値、アルブミン値、AFP値が有意な因子であり、多変量解析では、治療開始前の因子として有意であった年齢、背景肝に加えて、24週後AFP値が有意な因子であった。すなわち、24週後AFP10ng/mL以上の症例では、24週後AFP値10ng/mL未満の症例に比して2.38倍の肝発癌リスク（$p = 0.034$）を呈した。一方、一般に抗ウイルス治療の短期的治療目標とされている24週後のHBV DNA陰性化ならびにALT正常化は発癌に関連しなかった（$p = 0.685$、$p = 0.080$）。ETV治療開始後肝発癌のリスク因子である高齢、肝硬変、治療後24週AFP高値のうち、いずれのリスク因子も有さない場合の5年発癌率は3%に対して、1つのリスク因子を有する場合は1～2割、2つのリスク因子を有する場合は2～4割、すべてのリスク因子を有する場合は7割と、有するリスク因子の増加に伴い発癌率は上昇した。	
〔総 括〕	
ETV治療中のB型慢性肝疾患症例において、HBV DNA陰性化による肝発癌抑制効果は認められなかった。ETVによりHBV DNA陰性化が得られても、治療後にAFPが十分に低下しない症例において、発癌リスクが高く、十分なサーベイランスを要するものと考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山田 涼子	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹 原 徹 郎
	副 査 大阪大学教授 上 田 隆 次
	副 査 大阪大学教授 桑 本 宏 実
論文審査の結果の要旨	
B型肝炎ウイルス（HBV）に慢性感染による肝炎の持続により、肝硬変、肝細胞癌ならびに肝不全に進展するリスクが上昇する。そこで、発癌抑制を目的とした抗ウイルス療法として主に核酸アナログ治療が行われているが、治療介入後も肝発癌をきたす症例は少なくない。本論文では、現在核酸アナログ治療の第一選択薬の一つであるエンテカビル（ETV）治療を行ったB型慢性肝疾患496例における、治療前および治療開始後の肝発癌リスク因子、特に肝癌マーカーであるalpha-fetoprotein（AFP）の治療後変化と肝発癌の関連が解析された。治療前と治療後24週のAFP値の分布を検討すると、AFP低値例（10ng/mL未満）の割合は、全体では68%から91%に増加していた。肝発癌の検討においては、42例で肝発癌を認め、累積発癌率は3年で6.0%、5年で9.6%、7年で17.2%であった。発癌に関与する因子についての多変量解析では、治療前因子として55歳以上、肝硬変、治療後因子として24週後AFP10ng/mL以上が有意であった。24週後HBV DNA陰性化は発癌に関与しなかった。 これらの研究結果は、ETVによりHBV DNA陰性化が得られても、治療後にAFPが十分に低下しない症例において、発癌リスクが高いことを示した優れた論文であり、学位に値すると考える。	