

Title	Suppressive effect of hepatocellular carcinoma by Peg-IFN plus ribavirin for the hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase levels
Author(s)	原田, 直毅
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51984
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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	原田 直毅
論文題名 Title	Suppressive effect of hepatocellular carcinoma by Peg-IFN plus ribavirin for the hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase levels (血清ALT正常C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の肝発癌抑止効果)
論文内容の要旨	
〔目 的〕	
C型肝炎の治療目的はウイルス排除ではなく、肝発癌抑止ひいては肝疾患関連死の抑制である。ALT正常C型肝炎に対するペグインターフェロン(PEG-IFN)/リバビリン(RBV)併用療法は、ALT上昇症例とほぼ同等の著効率が示され、ALT正常例も治療の適応と考えられるようになった。しかしALT正常例を治療対象とするか否かについては治療による発癌抑止あるいは肝疾患関連死の抑制が示されなければならない。そこで本研究では、ALT正常C型肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法の発癌抑止効果について検討することを目的とした。	
〔方法ならびに成績〕	
〔方法〕	
大阪大学および、関連施設において2004年12月から2009年12月にPEG-IFN/RBV併用療法を施行した4640例のうち、PEG-IFN/RBV併用療法開始時に肝臓の既往のないALT正常C型肝炎症例809例を対象とした。ALT正常例の定義は治療開始時ALT値が40IU/L以下であることとした。また、ALT持続正常例の定義は、半年間で1ヶ月以上の間隔をおいた2～3回の検査全てでALT40IU/L以下であった症例をpersistent normal ALT 40 (PNALT 40)と定義し、そのうち、一度でもALT値が30IU/Lを超えた症例をPNALT30-40、超えなかった症例をPNALT30と定義した。治療終了24週後のHCVRNA陰性を著効、治療終了時HCVRNA陰性、終了後HCVRNA陽性を再燃、HCVRNA陰性化を認めなかった症例を無効と定義した。解析方法には、二群間比較の単変量解析にはMann-Whitney U test、 χ^2 test、累積発癌率にKaplan-Meier curve (log-lank test)、多変量解析にCox's proportion hazards modelを用いて検討した。	
〔成績〕	
ALT正常C型肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法後の累積発癌率は、3年1.1%、5年3.3%であった。ALT正常例の肝発癌に関与する因子の解析では、多変量解析において、PEG-IFN/RBV併用療法の著効例、再燃例では無効例に比し有意に発癌率が低率であった(著効vs.無効, ハザード比:0.16, $p=0.009$, 再燃vs.無効, ハザード比:0.11, $p=0.037$)。その他の肝発癌に関与する因子は、高齢、男性であった。また、ALT持続正常例の検討では、PNALT40の肝発癌に関与する因子の解析では単変量解析にて、男性、高齢、血小板低値、無効が有意な因子であったが、PNALT30では発癌に関与する有意な因子を認めなかった。	
また、同コホートにおいて厚労省の研究班により作成されたALT正常C型肝炎への抗ウイルス治療ガイドラインに従いALT値、血小板値で4群に分類し発癌抑止効果について検討した(A群, ALT ≤ 30 IU/L and platelet (PLT) $\geq 15 \times 10^4/\mu$; group B, ALT ≤ 30 IU/L and PLT $< 15 \times 10^4/\mu$; group C, $30 < \text{ALT} \leq 40$ IU/L and PLT $\geq 15 \times 10^4/\mu$ group D, $30 < \text{ALT} \leq 40$ IU/L and PLT $< 15 \times 10^4/\mu$)。無効例の3年の累積発癌率はA群、C群では低率であったが(A群, 0.0%, C群, 2.9%)、B群、D群では高率であった(B群, 14.5%, C群, 5.3%)。血小板値 $15 \times 10^4/\mu$ 未満、以上の2群に分けて検討すると、血小板値 $15 \times 10^4/\mu$ 未満では、3年の累積発癌率は無効群で9.3%と高率であったが再燃群、著効群では発癌例は認めず、有意に低率であった($p < 0.001$)。	
〔総 括〕	
ALT正常C型肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法の著効例、再燃例では肝発癌は抑制されるため、抗ウイルス療法の施行が望ましいことが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 原 田 通 毅	
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 裕 次
	副 査 大阪大学教授 下 村 伸 一郎

論文審査の結果の要旨

ALT正常C型肝炎に対するペグインターフェロン (PEG-IFN) /リバビリン (RBV) 併用療法の抗ウイルス効果は良好であるが、発癌抑止効果については明らかでない。本研究では、PEG-IFN/RBV併用療法を施行したALT40IU/L以下のC型肝炎809例を対象とし、発癌抑止効果について検討した。多変量解析において、PEG-IFN/RBV併用療法の著効例、再燃例では無効例に比し有意に発癌率が低率であった。その他の肝発癌に関与する因子は、高齢、男性であった。

また、同コホートにおいて厚労省の研究班により作成されたALT正常C型肝炎への抗ウイルス治療ガイドラインに従って分類し発癌抑止効果について検討した。血小板値 $15 \times 10^4/\mu$ 未満では、3年発癌率は無効群で9.3%と高率であったが再燃群、著効群では発癌例は認めなかった。

これらの研究結果は、ALT正常C型肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法の著効例、再燃例では肝発癌は抑制されることを明らかにしたものである。ALT正常C型肝炎に対する抗ウイルス療法の施行が望ましいことを示す、優れた論文であり学位に値するものと認める。