



Title	Predictive factors of anemia during sofosbuvir and ribavirin therapy for genotype 2 chronic hepatitis C patients
Author(s)	卜部, 彩子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/76194">https://hdl.handle.net/11094/76194</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		ト部 彩子	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査	大阪大学教授	竹原 敏一郎
	副査	大阪大学教授	下村 洋一郎
	副査	大阪大学教授	梶本 宏典

## 論文審査の結果の要旨

Genotype2型C型慢性肝疾患に対して、新規治療法であるSofosbuvir (SOF) / Ribavirin (RBV) 併用療法により著効率は向上したが、副作用としてRBV誘発性溶血性貧血があり、治療の中止や薬剤の減量を余儀なくされることもある。本研究ではSOF/RBV併用療法を安全に完遂するため、RBV誘発性溶血性貧血に関連する要因を検討することによって、貧血を引き起こさない患者を識別することを目的とした。当院および関連施設においてSOF/RBV併用療法を施行されたGenotype2型C型慢性肝疾患201人を対象とし、検討を行った。著効率は96.5%(194/201)と良好であった。貧血に関してはベースラインからのヘモグロビン(Hb)値の2g/dL以上の低下に関連する有意な因子を検討した。イノシントリホスファターゼ (ITPA) 遺伝子変異 ( $p < 0.0001$ ) および推定糸球体濾過率 (eGFR) ( $p = 0.001$ ) が貧血に有意に関連していたため、患者をITPAおよびeGFRによって4群に分類したところ、ITPA CA/AAかつeGFR > 75の患者群が貧血を発症しなかった群として特定された。RBVを含むC型肝炎の抗ウイルス療法に対して、少なくとも溶血性貧血という点に関しては、安全に完遂できる可能性が示唆されたため、学位の授与に値すると思われる。

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	卜部 彩子
論文題名 Title	Predictive factors of anemia during sofosbuvir and ribavirin therapy for genotype 2 chronic hepatitis C patients (Genotype2型C型慢性肝疾患患者に対するSofosbuvir/Ribavirin療法中の貧血の予測因子)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>Genotype2型C型慢性肝炎および代償性肝硬変に対する直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) であるSofosbuvir (SOF) と Ribavirin (RBV) の併用療法により持続性ウイルス学的反応 (SVR) 率は向上し、治療期間も短縮された。しかしSOF+RBV 併用療法の副作用としてRBV誘発性溶血性貧血があり、治療の中止や薬剤の減量を余儀なくされることもある。本研究ではSOF+RBV併用療法を安全に完遂するため、RBV誘発性溶血性貧血に関連する要因を検討することによって、貧血を引き起こさない患者を識別することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>当院および関連施設においてSOF+RBV併用療法を施行されたGenotype2型C型慢性肝疾患201人を対象とし、検討を行った。197人は12週間治療を完遂したが、4人は有害事象のために治療を途中で中断した。治療中止理由は、嚥下障害、めまい、全身倦怠感、貧血であった。SVR率はITT解析で96.5% (194/201) であり、PPS解析では97.0% (191/197) であった。また39人が治療途中に有害事象のためRBVの減量を行った。RBVの減量理由は既存の貧血 (3人)、貧血の進行 (32人)、めまい (2人)、腎機能障害 (1人)、血清ビリルビン値の増加 (1人) であった。</p> <p>貧血に関してはベースラインからのヘモグロビン (Hb) 値の2g/dL以上の低下と定義し、関連する有意な因子を検討した。多変量解析では、イノシントリホスファターゼ (ITPA) 遺伝子変異 (<math>p &lt; 0.0001</math>) および推定糸球体濾過率 (eGFR) (<math>p = 0.001</math>) が貧血に有意に関連していた。治療中のHb値がITPA CC遺伝子型の患者はITPA CA / AAの患者と比較して有意に低下した。またeGFRでも患者を2群に層別化すると、ベースライン時にeGFR &lt; 75 mL/minの患者は、eGFR <math>\geq</math> 75 mL/minの患者よりも有意に治療中のHb値が低下した。患者をITPAおよびeGFRによって4群に分類したところ、ITPA CA/AAおよびeGFR <math>\geq</math> 75 mL/minの患者群が貧血を発症しなかった群として特定された。平均Hb値だけでなく、ITPA CA / AAおよびeGFR <math>\geq</math> 75 mL/minのすべての患者で、Hb値は2g/dL以上低下しなかった。</p> <p>ITPA CCの患者のSVR率は95.6% (159/152) で、ITPA CA / AAの患者のSVR率は100% (42/42) であった。ITPA遺伝子型によるSVR率に有意差は認めなかった (<math>P = 0.3488</math>)。eGFR <math>\geq</math> 75 mL/minの患者では、ITPA CCの患者64人中62人 (96.9%)、ITPA CA / AAの患者21人中21人 (100%) でSVRが達成された。eGFR &lt; 75 mL/minの患者では、ITPA CCの患者のSVR率は94.7% (95/90) であり、ITPA CA / AAの患者のSVR率は100% (21/21) であった。ITPA遺伝子型およびeGFRは、本研究ではSVRと直接相関は認めなかった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>ITPA CA / AAおよびeGFR <math>\geq</math> 75 mL/minの患者は、Genotype2型C型慢性肝疾患のSOF+RBV療法による治療中に貧血の進行を認めなかった。RBVを含むDAA療法に対して、少なくとも溶血性貧血という点に関しては、安全に完遂できる可能性が示唆された。</p>	