



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	https://hdl.handle.net/11094/76194
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 伸一郎			
	副査	大阪大学教授	栗本 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考えられる。						

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	ト部 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 〔目 的(Purpose)〕 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。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 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。 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 ($p < 0.0001$) 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。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 < 75 mL/minの患者は、eGFR ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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。 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 ($P = 0.3488$)。eGFR ≥ 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 < 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。 〔総 括(Conclusion)〕 ITPA CA / AAおよびeGFR ≥ 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。	