HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	B型慢性肝炎患者における核酸アナログ長期治療によるHBs抗原減少効果の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	梅村, 真知子
Description	配架番号：2423
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13288号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71893
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Machiko_Umemura_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

(様式 16)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　梅村　真知子

主査　　教授　本間　明宏
審査担当者　副査　准教授　神山　俊哉
副査　　教授　平野　聡
副査　　教授　渥美　達也

学 位 論 文 題 名

B 型慢性肝炎患者における核酸アナログ長期治療による HBs 抗原減少効果の検討
(Long-term effects of nucleoside and nucleotide analogs on hepatitis B surface antigen reduction in chronic hepatitis B patients)

本研究で、申請者は種々の核酸アナログ治療のうち、nucleoside analog (entecavir; ETV)と nucleotide analogs (adefovir; ADV及びtenofovir; TDF)の2群に分け、長期治療効果について検討を行った。また、治療開始前、治療開始1年後の血清IFN-λ3値の変化とHBs抗原低下量との相関、早期HBs抗原減少に関わる因子の解析を行った。2003年6月から2016年10月の間に北海道大学病院において核酸アナログ治療を行っている患者のうち、１年以上の治療継続と観察が可能であったETV治療121名、ADV/TDF治療55名を対象とし検討を行なった。ADV/TDF治療群はHBV DNA陰性化率、ALT正常化率、HBe抗原セロコンバージョン率等の治療成績については、ETV治療群と有意差を認めないが、HBs抗原減少量については有意差をもって多く、特に治療7年目以降で差が出てくる可能性が示唆された。次に、保存血清で治療開始前、治療開始1年後の血清IFN-λ3値を測定可能であったETV群51名、ADV/TDF群43名において検討を行った。血清IFN-λ3値とHBs抗原減少量の検討においては、遺伝子型C、治療開始1年後におけるHBV DNAが4 $\log_{10}$copies/mL以下、治療開始前HBs抗原が4.5 $\log_{10}$IU/mL以下の治療群において相関関係を認め、IFN-λ3がHBs抗原早期低下の指標となる可能性が示唆された。治療開始1年でHBs抗原が0.1 $\log_{10}$IU/mL低下に関連する因子として、多変量解析で年齢、ADV/TDF治療が抽出された。

審査において、まず副査の平野聡教授より「年齢や患者背景因子の偏りが統計へ与えた影響、HBe 抗原陽性率の差が統計解析に与えた影響」について質問があった。申請者は「年齢の差等の影響があったことは否定できない。また HBe 抗原陽性率の偏りについては、DNA 陰性化率、ALT 正常化率の検討については全体の傾向は把握できたものの影響があったことは、否定はできない。しかし HBs 抗原減少量については各治療群で HBe 抗原陽性および陰性症例との検討で有意差がないことが確かめられており、IFN-λ3 測定症例における検討でも HBe 抗原陽性症例に偏りはなく、影響はなかった。」と回答した。「図で横軸が No. of patients になっているが、Kaplan-Meier 等で No. at risk で検討するほうが適切ではないか」と質問があった。申請者は「生存率の検討のようにイベント達成後不変のデータの累積を評価しているのではなく、患者の状態によって変動

が予想されるデータである。また肝炎の活動性の違いにより治療反応性の異なる患者群の比較する必要があり、HBV DNA 陰性化率と ALT 正常化率について HBV DNA 量により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。」と回答した。「線維化進行例、肝癌症例が含まれているが、治療効果の検討として問題はないか」と質問があった。「治療効果に免疫状態が影響を及ぼすと考えられる非代償性肝硬変症例を除外し、肝癌既往症例については長期無再発の症例のみとしている。」と回答した。次に、副査の渥美達也教授より「プロペンシティを揃えて検討を行うべきではなかったか」と質問があった。申請者は「患者母数が限られておりプロペンシティを検討した上での解析は困難だった。事後の検討では、IFN-λ3 測定症例では患者背景がマッチしていた」と回答した。「IFN-λ3 と HBs 減少の相関関係の検討において、患者の絞り込みを行った意図」について質問があった。申請者は「肝炎活動性が高く HBV DNA、HBs 抗原高値の症例では、核酸アナログの種類によらず 1 年間の核酸アナログ投与では IFN-λ3 の効果を評価しづらくなるため、患者を HBV 遺伝子型、HBs 抗原量、治療反応性で囲い込んだ」と回答した。次に、副査の神山俊哉准教授より、「図 15（相関係数の検討）で、ETV で正の相関があるのではないか。」と質問があった。申請者は「負の相関を検討したもので、相関係数が正になった時点で有意な相関は認められない」と回答した。主査の本間明宏教授より「長期治療とは、何年以上のフォローを意図しているのか」と質問があった。申請者は「既報は長くて 3-5 年のデータしかなく、IFN 治療後の HBs 抗原減少効果との対比のためにも 5 年より長期を目標とした」と回答した。

本研究は今後の B 型慢性肝炎の核酸アナログ治療において、治療効果予測と治療選択の一助となる可能性が期待される。審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。