



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	C型肝炎に対するDAA治療におけるB型肝炎再活性化の頻度と危険因子の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	川岸, 直樹
Description	配架番号 : 2450
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13436号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74244
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Naoki_Kawagishi_review.pdf, 審査の要旨



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 川岸 直樹

審査担当者	主査	准教授	七戸	俊明
	副査	准教授	神山	俊哉
	副査	教授	荒戸	照世
	副査	教授	渥美	達也

学 位 論 文 題 名

C型肝炎に対するDAA治療におけるB型肝炎再活性化の頻度と危険因子の検討
(Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in interferon-free
direct-acting antiviral therapies for hepatitis C)

本研究において申請者は、C型肝炎患者に対するDirect acting antivirals (DAAs)療法におけるB型肝炎ウイルス(HBV)既往感染からの*de novo*再活性化の発生率とその特徴に注目し、HBV共感染時におけるHCVに対するDAAs療法とインターフェロン(IFN)療法によるHBV再活性化の頻度の比較、またその危険因子についてそれぞれ検討した。

申請者は検討1として、2013年1月から2016年8月までに北海道大学病院でDAAs療法によってC型肝炎治療を受けた症例のうち、HBV既往感染症例のみを対象とし、治療前後のHBV-DNAを測定し、再活性化と肝炎の発症の有無を評価した。検討2として2004年1月から2016年8月までに、北海道大学病院にてIFN、DAAs製剤を使用してC型肝炎治療を受けた症例で、HBV既往感染もしくはHBV持続感染症例を対象とし、治療前後のHBV-DNAを測定しHBV再活性化を評価した。またIFN治療群とDAAs治療群の2群間におけるHBV再活性化の頻度や、再活性化群と非再活性化群の2群に分けてのHBV再活性化の危険因子の検討なども行った。その結果、検討1では84例のHBV既往感染症例から5名(5.9%)の再活性化を認めた。しかしながら肝炎の発症は認めなかった。検討2ではHBV既往感染もしくはHBV持続感染症例において、IFN治療群72例、DAAs治療群85例が検討対象となり、DAAs治療群の6例のみにHBV再活性化を認めた。DAAs治療群におけるHBV再活性化率はIFN治療群と比較し統計学的に有意であった。また、HBV再活性化の危険因子としてHBs抗体陽性例において、治療終了時のHBs抗体価陰性化もしくは、12mIU/mL未満に減少する事が挙げられた。さらにDAAs治療群のみを対象とした検討では、治療前HBs抗体価が陰性または、30mIU/mL未満であることもHBV再活性化の危険因子として認められた。またHBs抗体価の治療前後の変化をDAAs治療群とIFN治療群と比較したところ、DAAs治療群で有意なHBs抗体価の低下を認めた。

以上の結果より、B、C型肝炎共感染に対するDAAsを用いたC型肝炎治療は、IFN治療と比較してHBV再活性化を有意に引き起こしやすく、B型肝炎既往感染例に対してもHBVの*de novo*再活性化が少なからず起こり得ることが明らかとなり、DAAs治療の安全な実施に

資する新たな知見が得られた。

審査にあたり、まず副査の神山准教授から B 型肝炎を有する患者に対する DAAs を用いた HCV 治療に関して、HBs 抗体価の測定の必要性についての質問がなされた。申請者は今回の検討から、HBs 抗体価陰性、低値が DAAs 治療における HBV 再活性化の危険因子であり、HBs 抗体価の確認は必要であると回答した。また、日常診療における HBV 再活性化の留意点について質問があり、治療中に肝障害が起きた場合には HBV のモニタリングを行うべきと回答した。副査の荒戸教授からは化学療法における HBs 抗体価と HBV 再活性化の関連性と、その他の再活性化に関わる危険因子についての質問があり、申請者は化学療法においても、HBs 抗体価陰性、低値はリスク因子であること、その他の HBV 再活性化の因子として、使用する薬剤により HBV 再活性化する危険性が異なる点を挙げ、特にリツキシマブとステロイド併用療法は HBV の再活性化頻度が高いこと、一方で DAAs 製剤間では HBV 再活性化率に差は認めていないことを回答した。副査の渥美教授からは HBV 既往感染からの *de novo* 再活性化が観察されたものの検討した症例には肝炎は起きていないことに関連し HBV-DNA 上昇の意義について質問があった。申請者は稀ながら劇症肝炎発症の報告もあり、通常 HBV-DNA 上昇後に肝障害を起こすため、その前段階を見ている可能性があること、また HBV-DNA の存在自体が肝発癌の危険因子となるため注意が必要であると回答した。最後に主査の七戸准教授から HBV キャリア、HBV 持続感染の定義の違いと論文中の使い分けについて質問があり、申請者は HBV キャリアは HBs 抗原、HBV-DNA 陽性であるが肝障害はほとんどなく、HBV-DNA 値が低値の患者であり、HBV 持続感染の中に含まれると回答し、学位論文の当該部位を修正する意思を伝えた。

この論文は、Journal of Hepatology、Journal of viral hepatitis に受理されており、また国際学会において高く評価され、今後の C 型肝炎治療における B 型肝炎の再活性化について重要な情報を提供することが期待される。

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十分な資格を有するものと判定した。