

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )	氏名	横山 聡栄
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b:A randomized controlled trial (C 型慢性肝炎ゲノタイプ 1b に対するペグイントロンリバビリン療法のビタミン D 補充効果：無作為化比較試験)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 大 段 秀 樹 印</p> <p>審査委員 教 授 坂 口 剛 正</p> <p>審査委員 教 授 田 中 純 子</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>現在、世界には約 1 億 7000 万人の C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアが存在する。HCV による慢性肝炎は肝硬変、肝細胞癌へと進行するため HCV に対する治療が必要である。HCV の中でも難治性である genotype1 型、高ウイルス量 (G1H) 患者には、PEG-IFN、Ribavirin および Teraprevir の 3 剤 (PEG/RBV/TVR) 併用治療が現在の標準治療となった。</p> <p>しかし、PEG/RBV/TVR 療法は TVR による副作用が強いため非適応例も多い。その場合は PEG/RBV 療法が現在も第一選択の治療法として用いられているが、PEG/RBV 療法のみでは十分な治療成績が得られないため、SVR 率を高めるための工夫が必要である。一方、C 型肝炎患者はビタミン D 血中濃度が低い傾向にあると報告されている。また、<i>in vitro</i> においてビタミン D に抗 HCV 効果があることが報告された。本研究では PEG/RBV 療法にビタミン D の上乘せ効果を検討するため、無作為化比較試験を行った。</p> <p>試験方法は、genotype 1、高ウイルス量の C 型肝炎患者を対象として通常の PEG/RBV 療法を開始し、治療開始 4 週目に HCV RNA 未検出の症例を除外した。4 週目に HCV 陽性であった患者をウイルス減少が 1 log 以上か否かに層別し、それぞれをビタミン D 群とコントロール群に無作為に分けた。ビタミン D 群には、8 週目から市販のビタミン D 剤を毎日 1000 単位内服しながら PEG/RBV 治療を行い、コントロール群は通常の PEG/RBV 療法とした。主要評価項目は治療開始 24 週目のウイルス陰性化 (VR 率) とした。</p>			

89人が登録され、2人が4週間以内に中止となり、3人は4週間でHCV RNA未検出となったため除外した。残りの84人を2群に分け、最終的にビタミンD群40人、コントロール群41人が24週間まで完遂した。2群の背景で、血小板とビタミンD (25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>) 血中濃度がビタミンD群で有意に低かった以外、差は認めなかった。VR率は、ビタミンD群78.6%(33/42)、コントロール群54.8%(23/42)と、ビタミンD群において有意(P=0.037)に高かった。有害事象は両群で同等であった。IL28B SNP rs8099917別VR率は、TTではビタミンD群86.2%(25/29)、コントロール群63.3%(19/30)と、ビタミンD群では有意(p=0.044)に高かった。TG/GGの場合、ビタミンD群とコントロール群のVR率に有意差を認めなかったものの、8週目から24週目までのウイルス減少量はビタミンD群が有意に減少していた。多変量解析では、rs8099917とビタミンD追加の有無がVR率に寄与する独立因子であった。治療期間は、ガイドラインに沿って実施した(開始12週時点でHCV RNAが未検出の症例は48週間、検出した場合は72週間の治療)。SVR率は、ビタミンD群64.3%(27/42)とコントロール群50%(21/42)であった。

これらのことより、PEG/RBV治療後早期にウイルス陰性にならなかった症例にビタミンDを追加すると、24週目のVR率が有意に上昇することが明らかとなった。

ビタミンDは、食事や日光照射により吸収されて肝臓で25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>となり、腎臓で活性型の1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD<sub>3</sub>となる。今回測定したのは25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>であり、慢性肝疾患患者でも経口投与により肝臓で代謝され、血中濃度が上昇することが確認された。*In vitro*では、ビタミンD<sub>3</sub>や1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD<sub>3</sub>ではなく、今回測定した25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>がHCVコア抗原濃度を下げることが報告されており、25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>はHCVの生活環の中で組み立て部分に影響を与えるという報告もある。一方で、ビタミンD<sub>3</sub>と1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD<sub>3</sub>がIFN $\beta$ 発現とインターフェロン刺激遺伝子の誘導を増強させ、ウイルスの産生を減らすという報告もあり、ビタミンDの抗ウイルス効果の作用機序は未だ合意が得られていない。また、ビタミンDは多様な免疫調節作用、インスリン抵抗性改善作用を示すことが分かってきている。今回は検討していないが、免疫系の変化やインスリン抵抗性の改善が陰性化により影響を与えている可能性がある。ビタミンDの働きとプロテアーゼ阻害薬の機序は異なることから、今後3剤併用療法においてもビタミンDの追加効果が期待できる可能性がある。

以上の結果から、本論文はGenotype 1高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対するPEG/RBV療法に、ビタミンD併用が有効であることを示した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。