

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	辰川 裕美子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Reduction of hepatitis B surface antigen in sequential versus add-on pegylated interferon to nucleoside / nucleotide analogue therapy in HBe-antigen-negative chronic hepatitis B patients: a pilot study (HBe 抗原陰性 B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・核酸アナログのシーケンシャル療法・アドオン療法における HBs 抗原の低下に関する検討)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 坂 口 剛 正 印</p> <p>審査委員 教授 田 中 純 子</p> <p>審査委員 講 師 今 村 道 雄</p>			
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染は深刻な世界的健康問題の一つである。多くの人々が HBV に感染し、慢性感染を来たした患者はしばしば慢性肝炎を発症し、肝硬変症や肝細胞癌に至る。一般的に罹患者には、ウイルス複製を抑制し肝疾患進行を予防する目的でインターフェロンや核酸アナログ(以下 NAs)を用いた治療が行われる。ガイドラインでは、抗ウイルス療法の最終目標を HBs 抗原の消失としているが、NAs 長期投与のみでそれを達成するのは困難である。近年、HBs 抗原抑制を促進する方法としてペグインターフェロン (Peg-IFN) ・ NAs 併用療法が検討されている。しかし、NAs 長期投与中の B 型慢性肝炎患者に対する Peg-IFN の有効な併用方法については未だ明らかになっていない。</p> <p>NAs 療法により、HBV DNA が検出感度以下に抑制されている HBe 抗原陰性 B 型慢性肝炎患者 21 名のうち 10 名に、Peg-IFNα 2a 180μg/週を開始後、NAs 療法を中止する 1 カ月前から中止後 11 か月まで 48 週継続投与するシーケンシャル療法を、11 名に NAs 治療を継続したまま Peg-IFNα 2a 併用投与を 48 週間行うアドオン療法を行った。Peg-IFNα 2a 導入による HBs 抗原低下に関与する因子について解析を行った。</p> <p>Peg-IFNα 2a 投与開始時点での臨床項目に関して、シーケンシャル療法群とアドオン療法群の間に有意差はなかった。Peg-IFNα 2a 投与中、HBs 抗原は平均 0.48 Log IU/ml 低下し、1 Log IU/ml 以上の HBs 抗原低下を計 8 名(シーケンシャル療法 6 名、アドオン療法 2 名)で得た。シーケンシャル療法を行った 1 名は HBs 抗原の完全消失を達成した。単変量解析の結果、Peg-IFNα 2a 投与中に 1 Log IU/ml 以上の HBs 抗原低下が得られたか否かにはシーケンシャル療法が関連する傾向があった(P=0.063)が、Peg-IFNα 2a 投与開始時の HBs 抗原、HB コア関連抗原、及び HBV DNA 量との有意な関連は見られなかった。加えて HBs 抗原消失を得た 1 名を含</p>			

むシーケンシャル療法群の5名が、Peg-IFN α 2a 投与終了後1年の間に0.5 Log IU/ml以上のHBs抗原低下を達成した。シーケンシャル療法のみがPeg-IFN α 2a 終了後のHBs抗原低下と有意に関連しており(P=0.012)、Peg-IFN α 2a 投与開始時のALT値とHBs抗原量にも、Peg-IFN α 2a 終了後のHBs抗原低下と関連する傾向が見られた(各々P=0.050、P=0.062)。

最近著者らは、HBV感染による肝細胞中のIL-8の増加がインターフェロン感受性の低下を誘発するという知見を得ており、本研究においてもIL-8がPeg-IFN α 2aの抗ウイルス効果に関与していると予測した。Peg-IFN α 2a 開始時・終了時の血清IL-8を測定したところ、Peg-IFN α 2a 投与終了後1年間のHBs抗原低下を得た群では、Peg-IFN α 2a 終了時血清IL-8が有意に低値であった(P=0.044)。また、ALT値の推移を観察したところ、Peg-IFN α 2a 投与開始時から終了後1年までのHBs抗原低下量は、Peg-IFN α 2a 投与中のALT最大値と有意に関連していた(P=0.002)。Peg-IFN α 2a 投与中にALTが50 U/L以上に上昇した患者は、ALT上昇がなかった患者よりPeg-IFN α 2a 終了後1年の間にHBs抗原は有意に大きく低下していた(P=0.038)。しかし、Peg-IFN α 2a 投与開始時・終了時のIL-8とPeg-IFN α 2a 投与中のALT上昇との間には関連が見られなかった(各々P=0.533、P=0.203)。

以上の結果から、本論文はB型慢性肝炎患者の根治に至る可能性のある治療法の効果の要因を明らかに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。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	辰川 裕美子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論文題目 Reduction of hepatitis B surface antigen in sequential versus add-on pegylated interferon to nucleoside / nucleotide analogue therapy in HBe-antigen-negative chronic hepatitis B patients: a pilot study (HBe 抗原陰性 B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・核酸アナログのシーケンシャル療法・アドオン療法における HBs 抗原の低下に関する検討)</p>			
<p>最終試験担当者</p> <p>主 査 教 授 坂 口 剛 正 印</p> <p>審査委員 教 授 田 中 純 子</p> <p>審査委員 講 師 今 村 道 雄</p>			
<p>[最終試験の結果の要旨]</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年8月2日の第75回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年8月9日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 IL8 がインターフェロンの効果を抑制するメカニズム 2 IL8 の HBV 感染における意義 3 核酸アナログ＋インターフェロン治療における予後規定因子 4 妊娠時の肝炎の増悪と治療の考え方 5 出生時の感染様式と肝炎の予後 6 B 型肝炎治療の今後の展望 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			