

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	田中 未央
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B (B型慢性肝炎に対するアデフォビル長期投与における腎機能障害と低リン血症について)			
論文審査担当者			
主査教授	田中 純子	印	
審査委員 教授	正木 崇生		
審査委員 准教授	HAYS CLAIR NELSON		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>B型肝炎ウイルスの持続感染によって惹起される肝炎の進行を抑制するため、核酸アナログ製剤及びペグインターフェロン製剤が治療に用いられている。ラミブジン（lamivudine：LAM）は最初に承認された核酸アナログ製剤であり、強力な抗ウイルス効果を有するが、長期投与により高率に薬剤耐性変異株が出現することが問題である。本邦では、LAM治療中の耐性株出現例に対しては、アデフォビル（adefovir dipivoxil：ADV）の併用投与が推奨されている。ADVはLAM耐性株に対して有効であるが、一部の症例で腎機能障害が問題となる。しかし、その頻度などの詳細は明らかでない。本研究は、ADVの長期投与による、腎機能障害及び低リン血症の発症頻度とその特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。</p> <p>2002年11月から2011年12月の間、LAM耐性株が出現し、ADV（10 mg/日）を併用投与したB型慢性肝疾患患者のうち、ADVの導入後6か月以上経過観察可能であり、導入時、腎機能正常（血清クレアチニン値<1.2 mg/dL）であった292例を解析対象として検討を行った。男性228例、女性64例、年齢中央値は47（25-75歳）歳、観察期間中央値は64.3（6.0-118）か月であった。ADV導入後6か月ごとの血液検査データについて解析を行った。経過中に血清クレアチニン値が1.2 mg/dL以上上昇した症例は、主治医の判断でADV投与量を10mg隔日に減量した。（1）腎機能障害（血清クレアチニン値\geq 1.2 mg/dL または eGFR<50 ml/min/1.73m²）及び低リン血症（<2.5 mg/dL）の累積発症率、（2）多変量解析による腎機能障害及び低リン血症に寄与する因子、（3）ADV減量症例における減量後の腎機能と血清リン値の推移、について検討した。</p> <p>ADV内服中、28例（9.6%）が腎機能障害（eGFR<50 ml/min/1.73m²）を生じた。ADV開始時と比較し、eGFR値の20%以上の低下は126例（43.2%）に認められ、そのうち30%以上50%未満の低下が54例（18.5%）、50%以上低下した症例も5例</p>			

(1.7%) で認められた。腎機能障害の累積発症率は、1年 1.4%、3年 7.5%、5年 10.5%であり、eGFR が開始時と比較して 30%以上低下した症例の累積出現率は、1年 5.9%、3年 16.2%、5年 22.7%であった。腎機能障害が出現した症例では、ADV 開始後 2年程度の早い段階から、eGFR の低下が認められていた。血清リン値については、経過中 73例 (27.1%) に低リン血症 (<2.5 mg/dL) が認められた。そのうち 59例は一時的であったが、14例では、低リン血症が持続した。低リン血症の累積発症率は、1年 6.8%、3年 20.6%、5年 26.7%であった。多変量解析にて、ADV 内服中の腎機能障害発症に寄与する因子として、年齢 50歳以上、肝硬変、高血圧が抽出され、低リン血症発症に寄与する因子として、男性、肝癌の既往、開始時リン低値 (<3.2 mg/dL) が抽出された。腎機能障害により、17例 (5.8%) で ADV の減量を必要としたが、いずれも減量後に、腎機能、血清リン値とも改善した。また ADV 減量後、いずれの症例においても血中 HBV DNA の再上昇は認められなかった。持続的な低リン血症を呈した 14例中 2例において、近位尿細管障害による Fanconi 症候群の発症が認められた。

以上の結果から、本論文は、ADV 内服中は血清クレアチニン値のみならず、定期的な eGFR 及び血清リン値のモニタリングを行い、早期の ADV 減量等による対応が必要であること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	田中 未央
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B (B型慢性肝炎に対するアデフォビル長期投与における腎機能障害と低リン血症について)			
最終試験担当者			
主査教授	田中 純子	印	
審査委員 教授	正木 崇生		
審査委員 准教授	HAYS CLAIR NELSON		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成31年1月7日の第77回広島大学研究科発表会（医学）及び平成31年1月7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 腎機能障害と関連する因子の解析に用いた多変量解析の方法 2 Adefovirの腎障害の既報 3 Adefovirの減量方法とその理由 4 ファンconi症候群の病態とadefovirとの関連 5 ファンconi症候群を来した症例の背景 6 Adefovirによる腎機能障害の早期診断の方法 <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>			