

氏名・(本籍)	松澤 尚徳 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第612号
学位授与の日付	令和2年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Efficacy and safety of treatment with sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus genotype2 (ジェノタイプ2型C型肝炎ウイルスに対するソホスブビル, リバビリ ン併用療法の有用性と安全性の検討)
論文審査委員	(主査) 後藤 明輝 教授 (副査) 橋本 学 教授 高橋 勉 教授

学位論文内容要旨

Efficacy and safety of treatment with sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus genotype 2

(ジェノタイプ2型C型肝炎ウイルスに対するソホスブビル、リバビリン併用療法の有用性と安全性の検討)

申請者氏名 松澤 尚徳

研究目的

世界で約7100万人がC型肝炎ウイルスに感染し、約39万9000人が同ウイルス関連で死亡している。一方、ウイルスを体内から排除することで死亡率が低下することが判明している。ジェノタイプ2型C型肝炎ウイルスの治療は長らくインターフェロン、リバビリン併用療法が標準治療であったが、インターフェロンの忍容性の低さやしばしば重篤な合併症が発生することから特に肝硬変患者で使用に制限があった。ソホスブビル、リバビリン併用療法は本邦における初めてのジェノタイプ2型C型肝炎に対するインターフェロンフリーの治療である。今回、日本人のジェノタイプ2型C型肝炎ウイルスに対するソホスブビル、リバビリン併用療法の有効性および安全性を検討するために秋田県で多施設共同研究を行った。

研究方法

2015年から2018年にかけて秋田県C型肝炎研究グループ(7総合病院、6医院)で治療を行ったジェノタイプ2型C型肝炎ウイルス感染症例170例を対象とした。Child-Pugh分類 gradeB・C、重度貧血、重度腎機能障害、治療開始時点で肝細胞癌が存在している症例、心不全、他肝疾患併存例は除外した。ソホスブビル400mg/日、リバビリン600-1000mg/日を12週間投与し、治療開始時点から治療終了12週間後までを追跡した。治療開始4週後、治療終了時点、治療終了12週間後のウイルス消失率、ウイルス消失に関連する因子、治療の安全性、AFP、ALTおよび肝線維化指数であるFIB-4 indexの変動を検討項目とした。数値は中央値(interquartile range)で表した。統計検定に、カイ二乗検定、Student t検定、多重ロジスティック回帰分析を用いた。

研究成績

慢性肝炎が122例、肝硬変が48例であった。男女比は79:91であった。13例で肝臓癌治療歴があり、65例にインターフェロン関連治療歴があった。4例が重度貧血で治療完遂できず、2例は通院自己中断で治療完遂できなかった。最終的に167例が治療終了12週間後まで追跡できた。治療開始4週後、治療終了時点、治療終了12週間後のウイルス消失率はper protocol解析でそれぞれ81.8%、99.4%、95.2%、ITT解析で81.8%、97.6%、93.5%であった。慢性肝炎例と肝硬変例でウイルス消失率に差はなかった。治療成功例159例と不成功例8例でウイルス消失にかかわる因子を検討したが多変量解析で関連する因子は指摘できなかった。副作用で最も頻度が高いのは貧血で25.7%であった。うち重篤な貧血は1.8%であった。その他、15.7%にビリルビン上昇、5.3%にALT上昇、3.5%に腎機能障害、11.8%に疲労感、3.5%に頭痛、4.1%に嘔気、2.4%に発熱を認めた。慢性肝炎例と肝硬変例でいずれの合併症発生率にも差は認めなかった。慢性肝炎例においてAFP、ALT、FIB-4 indexは治療開始前と比較して治療終了12週後で有意に改善し、肝硬変例ではAFPは不変であったがALT、FIB-4 indexは有意に改善した。

結論

ソホスブビル、リバビリン併用療法は、慢性肝炎のみならず代償性肝硬変についても同等に、ウイルス消失率が高く、安全性、忍容性について望ましい結果であった。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主 査：後藤 明輝
申請者：松澤 尚徳

論文題名：Efficacy and safety of treatment with sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus genotype2

ジェノタイプ2型C型肝炎ウイルスに対するソホスブビル、リバビリン併用療法の有効性と安全性の検討

要旨

日本人のジェノタイプ2型C型肝炎ウイルスに対するソホスブビル、リバビリン併用療法の有効性及び安全性を検討した秋田県での多施設共同研究である。対象は2015年から2018年にかけて秋田県C型肝炎研究グループ(7総合病院、6医院)で治療を行ったジェノタイプ2型C型肝炎ウイルス感染症例170例を対象とした。Child-Pugh分類gradeB・Cなどの例は除外した。ソホスブビル400mg/日、リバビリン600-1000mg/日を12週間投与し、治療開始時点から治療終了12週間後までを追跡し、治療開始4週間後、治療終了時点、治療終了12週間後のウイルス消失率、ウイルス消失に関連する因子、治療の安全性、AFP、ALTおよび肝線維化指数であるFIB-4 indexの変動を検討項目とした。数値は中央値(interquartile range)で表した。統計検定には、カイ二乗検定、Student t検定、多重ロジスティック回帰分析を用いた。治療開始4週間後、治療終了時点、治療終了12週間後のウイルス消失率はper protocol解析でそれぞれ81.8%、99.4%、95.2%、ITT解析で81.8%、97.6%、93.5%であった。慢性肝炎例と肝硬変例でウイルス消失率に差はなかった。治療成功例159例と不成功例8例でウイルス消失にかかわる因子を検討したが多変量解析で関連する因子は指摘できなかった。副作用で最も頻度が高いのは貧血で25.7%であった。うち重篤な貧血は1.8%であった。慢性肝炎例においてAFP、ALT、FIB-4 indexは治療開始前と比較して治療終了12週間後で有意に改善し、肝硬変例ではAFPは不変であったがALT、FIB-4 indexは有意に改善した。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

ソホスブビル、リバビリン併用療法は本邦における初めてのジェノタイプ2型C型肝炎に対するインターフェロンフリーの治療であり、同療法の有効性及び安全性を秋田県内でのジェノタイプ2型C型肝炎ウイルス感染症例で、体系的にはじめて検証した点で本研究は斬新性がある。

2) 重要性

各種治療の進歩や、感染予防策の確立によりC型肝炎感染者は国内では減少傾向にある。しかしながら、従来の治療では治療抵抗性の患者や、未治療例が存在することも事実であり、その対策が望まれる現状にある。その中で、ジェノタイプ2型C型肝炎ウイルスに対するソホスブビル、リバビリン併用療法の高い有効性が期待されており、安全性の検証と共にそれを実証した本研究は臨床的重要性を持つ。

3) 研究方法の正確性

対象患者の除外条件としてChild-Pugh分類gradeB・C、重度貧血、重度腎機能障害、治療開始時点で肝細胞癌が存在している症例、心不全、他肝疾患併存例を置くなど、検討の正確性のために患者選定条件を厳格化しているほか、カイ二乗検定、Student t検定、多重ロジスティック回帰分析などの統計手法を適切に使用しており、研究方法は正確と考えられる。

4) 表現の明瞭さ

研究の背景、目的、対象、方法、結果、考察のいずれにおいても表現は明瞭であり、日本人のジェノタイプ2型C型肝炎ウイルスに対するソホスブビル、リバビリン併用療法の有効性及び安全性を検討した秋田県での多施設共同研究である本研究が正確に表現されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。