

氏名	ひろさわ たくや 廣澤 拓也
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 767号
学位授与年月日	令和 元年 6月 21日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	栃木県および近隣地域における HCV Genotype2 型に対する Sofosbuvir + Ribavirin 併用療法の治療成績と地域間格差の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 眞 嶋 浩 聡 (委員) 教授 岡 本 宏 明 准教授 熊 谷 秀 規

論文内容の要旨

1 研究目的

C型慢性肝炎に対する標準治療は2014年までinterferon(IFN)を中心とするものであったが、多くの副作用を有し、耐容性が不良であった。またその治療成績は国内で地域間格差を認め、特に東北/北海道などの人口密度の低い地域で治療成績が不良であった。

2004年から2006年にかけてHCVに対するpegylated IFN+Ribavirin(RBV)併用療法の多施設共同研究が栃木県内で行われたが、HCV genotype 2を主体とする群でのウイルス消失率は66%であり、全国(約80%)に比べ不良であった。

2015年5月にHCV genotype 2に対してSofosbuvir (SOF)+ RBV 併用によるIFNフリー治療が承認された。この治療による国内第3相臨床試験でのHCV消失率は97%と高率にウイルスを排除でき、またIFN治療と比較し副作用が軽度であった。

そこで我々は以下の2つを目的として多施設共同研究を行った。1.genotype 2に対するIFN治療成績が不良であった栃木県内および近隣地域におけるSOF+RBV併用療法の治療成績を明らかにすること。2.栃木県内において治療成績に地域間格差が存在するか検討することである。

2 研究方法

栃木県内および近隣地域の13施設で多施設共同研究を行った。観察期間は2015年5月から2017年3月で、HCV genotype 2患者583人を対象に行なった。患者は1日あたりSOF 400mg内服、RBVは体重により600-1000mg内服の併用療法を12週間行った。治療終了12週の時点でHCV-RNA消失をSVR12と判定した。本研究全体および地域別のSVR12を判定した。またSVR12を達成できなかった(non-SVR)因子についても解析を行った。

3 研究成果

【患者背景】

治療期間中14人が治療を中断し、3人が治療終了後に通院を自己中断した。治療を完遂し、終

了後 12 週間経過を追えた 566 例を対象に per protocol(PP)解析を行い、中断例を含めた 583 例を対象に intension-to-treat(ITT)解析を行なった。

【ウイルス学的効果と non-SVR の寄与因子】

SVR12 率は PP:96.1%,ITT:93.7%であった。566 例のうち 22 例が non-SVR であった。多変量解析では”肝臓の治療歴”が non-SVR に有意に寄与していた(OR=8.05)。なお、non-SVR の因子となりうる高齢者や肝硬変(FIB-4 高値)は抽出されなかった。

【治療アドヒアランスと安全性】

583 例のうち 569 例(97.6%)に予定どおりの SOF が投与された。一方 RBV は 84%に十分量が投与された。65 歳以上の高齢者で RBV が減量となることが多かった。3 例が Hb<8.5 g/dl となり RBV 中止となり、うち 2 例は貧血が改善し RBV 再開となり SVR12 を達成した。14 例が治療中断となり、うち 7 例が 65 歳以上であった。症状のあった 7 例中 6 例が Grade 1 もしくは 2 であったが、本人の強い希望で中止した。1 例は Grade 3 の消化管出血で中止となった。

【栃木県内の 6 地域での SVR の比較】

栃木県内を人口密度により 6 つの地域に分けて治療成績に地域差があるか検討した。人口密度など背景は異なるが SVR12 率は PP:92.7%-100%,ITT:91.9%-100%とほぼ同等であった。また自宅から医療機関への距離と SVR12 について検討を行ったが、関連は認めなかった。

4 考察

以前の栃木県内での IFN 治療成績は不良であったが、今回の IFN フリー治療で SVR12 率は 93.7%(ITT 解析)であり、他の都市部での報告(SVR12 率:90.4%-95.7%)と同様に良好であった。これは SOF+RBV 併用療法が安全で高い治療アドヒアランスを有していたためと考えられた。本邦での先行研究では肝硬変(FIB-4 高値)など進行した症例で non-SVR となることが報告されていた。本研究では先行研究と比較し、それら要因を含んだ患者さんが多かったにも関わらず、先行研究と同等の良好な SVR12 を得ることができた。non-SVR の寄与因子として今回の検討では”肝臓の治療歴”が有意な因子であった。

本邦の C 型慢性肝炎において IFN 時代には治療成績に地域間格差があった。理由として、人口密度の低い地域においては 65 歳以上の高齢者の割合が高い傾向にあり、また医療機関へのアクセスの悪さが指摘されていた。我々は今回初めて SOF +RBV 併用療法に地域差がないことを示すことができた。これも SOF+RBV 併用療法が安全で高い治療アドヒアランスを有していたためと考えられた。この臨床研究の limitation としては、栃木県内と近隣のみでの検討であり、本邦において地域間格差なく治療効果が得られることを証明するにはより大規模な調査を要することである。

5 結論

HCV genotype 2 に対する IFN 治療成績が不良であった栃木県と隣接地域においても SOF+RBV 併用療法の治療成績は良好であった。以前の IFN 治療では治療成績に人口密度の違いによる地域間格差を認めたが、SOF+RBV 併用療法では治療成績に地域間格差は認めなかった。

論文審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)やB型肝炎ウイルス(HBV)を駆除することは、慢性肝炎⇒肝硬変⇒肝癌の進行を食い止める重要な治療法である。HBVを駆除することは未だに困難であるが、HCVは可能になってきた。しかし、その道のりは決して平坦ではなかった。2014年まではインターフェロン(IFN)を中心とした治療であったが、副作用が多く、耐用性が低く、治療を中断する患者も多かった。2014年になり、IFNフリーのDAA(Direct Acting Antiviral)治療が始まり、副作用も少なくなり、駆除率が向上してきた。

本研究は、ジェノタイプ2型のHCVに対するIFN治療ではその効果に地域間格差を認めたとする先行論文をもとに、DAA治療であるソホスブビル+リバビリン(SOF+RBV)療法では地域間格差がどうなったかを検討した多施設共同研究である。栃木県内および近隣の13施設のジェノタイプ2型HCV患者583人を対象として、後方視的に検討している。IFN治療時には栃木県内でのSVR(sustained viral response)率は不良であったが、SOF+RBV療法でのSVR率は良好であり、地域間格差を認めず、治験結果などと同等であることを示した。また、肝線維化の強い症例、肝硬変患者などのnon-SVRとなる要因が高い集団やHb低値で治療中断となるリスクの高い症例でも良好なSVR率を示した。一方、HCCの治療歴がnon-SVRの寄与因子であることを示した。SOF+RBV療法は副作用も少なく、安全で高いアドヒアランスを有する治療であることを報告した。

DAA療法は以前のIFNを中心とした治療法と比べ、SVR率が高く、副作用が少ないことは多くの臨床研究で示されており、新規性には乏しかった。しかし、2004年から2006年にかけて栃木県で行われたセロタイプ1型高ウイルス量以外の患者を対象としたpeg-IFN+RBV併用療法ではSVRが不良であり(原因は特定できず)、その対比が本研究の面白い点であった。

しかし、対比が独創的な点であるにも関わらず、原因が特定できなかったという記述をそのまま引用するだけで、その可能性を推考せず、本研究と比較検討しようという意欲がみられないのが残念であった。可能性で良いので、この部分の考察を加え、本研究との対比を追記するよう指導した。また、Figure 3において、有意差はないものの、人口密度が低い地域ほどSVR率が高い傾向にあるように見えるので、その可能性を考察に加えるよう求めた。論文要旨、学位論文においてケアレスミスが多く(較差と格差の混在、治療歴とすべき箇所を治療例と記載、Table 3とすべき箇所をTable 3と記載するなど)、それらの場所を指摘し、修正を指示した。

本論文は既にInternal Medicineにpublishもされている論文である。上記の修正をおこなえば、新規性には乏しいものの、地域間格差を検討するという独創性を有しており、学位論文たるものとする。

後日、提出された論文では上記の点が修正されていた。段落頭のスペースが半角スペースに一部なっているなど若干の不備はあるが、合格と判定する。

試問の結果の要旨

発表内容

- ・ 肝炎、ウイルス性肝炎の現況、治療方法の時代的変遷、奏効率（SVR 率）の推移
- ・ 学位論文の内容
- ・ 今後の課題

質疑応答

- ・ 論文タイトルの英語表記と日本語表記の対比：英文タイトルには（治療）成績という言葉が抜けている。正確には **outcomes** や **effects** などが入っていればよかった。
- 既に論文は **publish** されているので変更できない。
- ・ 倫理面での問題はないか？ 臨床研究（治験）データの二次利用ではないか？
- 各医療機関の倫理委員会の承諾を得て行われた研究であり、倫理面での問題はない。しかし、申請者から臨床研究（治験）データの二次利用ではないという明確な答えはなかった。
- ・ 地域間格差がないのは、奏効率が高く、忍容性が高い治療法だったからではないか。本研究の面白さは地域間格差が見られたとする先行研究との対比である。原因特定はできなかったと記載されているが、可能性としてはどのようなことが考えられるか？
- 本研究でもそうであるが、肝硬変の進行例や、65 歳以上の男性、FIB-4 高値の症例の割合が高かった可能性がある。栃木県が医療過疎であった可能性もあるが、ジェノタイプ 1 型を対象にした研究では、地域間格差を認めておらず単純ではない。何故かわからないが北関東は治療成績が悪いともいわれている。足尾銅山の鉦夫などは治療の忍容性が低かった可能性もある。（申請者からの発言は少なく、審査会に参加していた指導教官の意見含む）
- ・ 有意差はないが、人口密度が低い地域ほど SVR が高い傾向にあるようにみえる（Figure 3）。人口密度が低い地域は医療過疎に近いと考えられ、結果が逆ではないか。
- 収監されて治療継続できなかった症例などが含まれている。
- ・ 非常にケアレスミスが多く、学位論文としてはよろしくない。しっかり修正するように。

試問の可否

発表は良く準備されていた。発表開始時に PC がうまく作動しなかったが、発表は問題なく行われ、説得力のあるものであった。質疑応答では明確な返答がないことが少なからずあった点は残念である。特に本論文は先行論文との対比が面白い点であるが、先行論文を深く理解しようとするのではなく、そのまま鵜呑みにしているようにみえた。自分で問題点をみつけ、それを解決しようとする姿勢が必要であり、考察を深めることが重要である。問題点を指摘し、論文を修正してこれらの不備に回答するよう申請者に指示したので、論文が適正に修正されれば、合格とする。