

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 西村 健

### 論文題目

Prediction of a favorable clinical course in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels: A long-term follow-up study

### 論文内容の要旨

<目的>HCVに対する抗ウイルス療法は進歩してきた。現在、広く使われているペグインターフェロンとリバビリン併用療法のほかに、プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルを加えた3剤併用療法も使用可能となった。しかし、抗ウイルス療法の発展とともに、より治療効果が高い、より安全な治療法がでてくる可能性もあり、治療開始時期については判断に迷うところである。

トランスアミナーゼが持続的に正常(persistently normal serum alanine aminotransferase, PNALT)であるHCVキャリアは、トランスアミナーゼが上昇しているC型慢性肝炎の患者に比べ、肝線維化の進行は緩徐であると言われている。また、PNALTのHCVキャリアとC型慢性肝炎患者のインターフェロンを基本とした治療効果は同等であると言われている。

そこで筆者はPNALTの患者においてALT異常値出現について予測することは、治療開始時期を決めるのに有意義であり、この点について検証した。

<方法>我々は129人のPNALTのHCVキャリアの中の69人の患者の5年超の追跡研究を報告した。そこで本研究では、原則として10年以上、当院の外来に3-6ヵ月毎に通院した49人のPNALT患者をレトロスペクティブに検証した。49人全て前研究に属し、16人は10年追跡期間終了までにALT値が30IU/L以上となりペグインターフェロン $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法により治療された。ほかのALT値30IU/L以上となった患者は経過観察もしくはウルソデオキシコール酸により治療された。ほかの80人の患者は、10年追跡できなかつた、もしくは30IU/L未満でインターフェロン治療を受けたことにより、本研究において除外された。本研究の追跡終了点は30IU/L以上上昇となった点、もしくは(初診時より10年以上の)最終通院時とした。

PNALTのHCVキャリアの定義は、血清HCVRNAが陽性であり、12ヵ月以上の期間において少なくとも3回の通院において血清ALT値が常に30IU/L以下を示し、血小板値が15万/ $\mu$ l以上、BMIが30kg/m<sup>2</sup>以下、経口避妊薬、HIVの共感染、C型肝炎以外の肝臓病がないものとした。

<結果>初めに、PNALTのHCV患者のうち、ALT値が10年間以上30IU/L以下を保った患者(n=8)とそうでなかった患者(n=41)では、臨床的特徴について有意な差があるかどうかについて検討した。年齢(P=0.109)、血小板数(P=0.371)、BMI値(P=0.989)、ヘモグロビン値(P=0.549)、HCV-RNA量(P=0.712)、HCV遺伝子型(1または2型)(P=0.495)、血清フェリチン値(P=0.710)、肝線維化スコア(F0/1,2)(P=0.588)、肝炎症スコア(A0/1,2)(P=0.421)、鉄沈着(有/無)(P=0.251、n=20)は有意差が無かつた。唯一10年間以上ALT値が正常を維持した患者群で初診時ALTがより低値であった(P=0.003)。

ついで、PNALT患者の初診時ALT値と臨床的結果を検討した。ALT値が30IU/L以下を維持することを予測する、初診時ALT値のカットオフ値を推定するために、Receiver-operator curve(ROC)分析を行った。その結果によると、19.5IU/LがALT30IU/L以下が持続することを予測する最適なALT値であった(感度75.6%、特異度87.5%、AUC0.83、P=0.003)。初診時のALT値が19IU/L以下の17人の患者の中で、9人の患者が10年後も30IU/L以下であった。これらの初診時のALTが19IU/L以下の患者の方が、初診時のALT値が20IU/L以上の患者(n=32)よりも、30IU/L以下のALT値を維持する可能性が有意に高かつた(P=0.001)。

最後に閉経とALT値上昇の関係を検討した。女性のPNALT患者のALT異常値出現の年齢は45-55歳で最も頻度が高く、これは通常女性の閉経の時期であると考えられた。我々はALT上昇と閉経との関連を調査するために45人の女性患者に質問状を送付し、うち16人の患者からの返答が得られた。返答者のなかでの閉経開始年齢は48歳~56歳の間にあつた。ただし、1人の患者は37歳で子宮摘出術を受けておられ、当院受診の前に閉経を経験していた。ALT値は10人の患者において閉経後、3年以内に上昇していることが分かつた。しかし、3人の患者は閉経の3年前であつた。3人の患者は我々の外来に来る前に閉経を経験していた。

<結論> C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は急速にかつ心強い進歩を遂げていることから、より効果的で安全な治療を待つことが選択肢として考えられる。この問題に対して重要な知見が、本研究にて得られた。