

論 文 要 旨

Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C.

C型慢性肝炎合併透析患者におけるALT値の
臨床的意義とウルソデオキシコール酸の効果

西田 知夏

【序論および目的】

血液透析 (HD) 患者における HCV 抗体陽性率は高いが、HD 患者の C 型慢性肝炎 (CHC) の病態は十分明らかになっていない。また、HCV 陽性の HD (CHC+HD) 患者はインターフェロン (IFN) 治療困難例も多く、新しい治療法の検討も必要である。本研究では、CHC+HD 患者を対象とし、肝線維化の進行と関連する血小板数低下を指標としてその病態を検討した。また、ウルソデオキシコール酸 (UDCA : 300mg/日) で治療されていた CHC+HD 患者におけるその効果を検討した。

【材料および方法】

1. 2008 年 8 月までに 3 年以上継続して HD をうけ、IFN 治療及び UDCA 内服歴の無い HCV 抗体陽性かつ HCV RNA 陽性者 85 例 (CHC+HD 群) と HCV 抗体陰性者 154 例 (HD 群) の 2 群を用いて、血小板減少 (13 万/ μ l 未満) に関連する因子を検討した。また、CHC+HD 群 85 例を全観察期間中の ALT 値の平均値 (IU/ml) により、A: 15 未満 (30 例)、B: 15 以上 20 未満 (19 例)、C: 20 以上 30 未満 (18 例)、D: 30 以上 (17 例) の 4 群に分け、血小板数の推移を比較した。2. 2007 年 4 月以降に UDCA300mg/日が開始され、2008 年 11 月までに 6 ヶ月以上治療継続した CHC+HD 患者 16 例の臨床経過を検討した。

【結 果】

1. 約 5 年間の観察期間中に CHC+HD 患者の血小板数は HD 患者対照と比較して有意に低下し (変化率 ; -22.4% vs -5.3%、 $P < 0.001$)、血小板減少 (13 万未満) には HCV 感染が独立した危険因子であった。さらに、A 群と比較し、B 群、C 群、D 群では血小板数は有意に低下し、ALT 平均値 15 以上は CHC+HD 患者における血小板減少の独立した危険因子であった。2. UDCA 非投与群では ALT 値は変化しなかったが、UDCA を投与した 16 例の ALT 値は投与 1 ヶ月後から有意に低下し、6 ヶ月後には ALT に加えて AST、 γ -GTP も投与前と比較し、有意に低下し、血小板数は減少しなかった。

【結論及び考察】

肝線維化の進展を反映する血小板数減少には、HD 患者においては HCV 感染、CHC+HD 患者では ALT 値（平均値 15IU/ml 以上）が独立した危険因子であった。また、UDCA は CHC+HD 患者の ALT 値低下に有効であり、インターフェロン治療の適応とならない CHC+HD 患者には UDCA による加療を考慮すべきと考えられた。

(Journal of Gastroenterology 2009 年掲載予定)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 90 号	学位申請者	西田 知夏
審査委員	主査	中川 昌之	学位
	副査	榮鶴 義人	副査
	副査	馬場 昌範	副査
			博士 (医学)
			速見 浩士
			堀内 正久

Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C.

(C型慢性肝炎合併透析患者におけるALT値の臨床的意義とウルソデオキシコール酸の効果)

血液透析(HD)患者のC型肝炎ウイルス(HCV)感染率は健常者に比べて高く、透析医療の進歩による予後の改善に伴い、肝硬変への進展例や肝細胞癌の発癌例が見られている。一般に、ウイルス肝炎における病期の進行は肝炎の活動性と関連しており、肝炎の活動性は血清ALT値(alanine aminotransferase)で評価される。しかし、透析患者ではC型肝炎が合併していても、血清ALT値は基準値内にとどまることが多く、肝炎の進展の評価が困難である。また、通常のC型慢性肝炎ではペグインターフェロン(Peg-IFN)/リバビリンなどの治療が行われるが、透析患者では副作用の面からこのような治療が行いにくく、治療法も確立していない。

このような背景から、本研究はHCV陽性HD患者(HD+HCV)を対象として、血清ALT値の臨床的意義とウルソデオキシコール酸(UDCA)の有用性を検討している。まず、3年以上経過が追えたHD患者で、HCV抗体陰性者154例と、HCV RNA陽性でインターフェロン(IFN)治療やUDCA治療歴の無い84例を対象として、肝線維化の指標である血小板減少(13万/μl未満)と20%以上の減少率に関連する因子を検討し、あわせて、ALT値(IU/L)の平均値を4群(A群<15、15≤B群<20、20≤C群<30、30≤D群)に分け、血小板減少とALTとの関連を解析している。さらに、6ヶ月以上UDCA300mg/日が投与された16例について、その効果を検討している。その結果、本研究では以下のような知見が得られている。

- (1) 約5年間の観察期間中にHD+HCV患者の血小板数はHD患者と比較して有意に低下し、HD患者の血小板減少(13万未満)、20%以上の血小板減少率にはHCV感染が独立した危険因子である。
- (2) HD+HCV患者における血小板減少にはALT20IU/L以上、平均ALT15IU/L以上が関与する。
- (3) UDCA投与(6ヶ月間)は、AST、ALT、γ-GTを投与前と比較し有意に低下させるが、血小板数は変化しない。

本研究はHCV合併HD患者において、HCV感染が血小板減少に関連し、それに基準値内であってもALTの相対的な上昇が関与すること、およびHD患者における肝炎の評価としてのALT値は20IU/L以上であること、さらにUDCAの治療における有用性を明らかにしたもので、臨床的に重要な新しい知見を見出している。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 90 号	学位申請者	西田 知夏
審査委員	主査	中川 昌之	学位 博士 (医学)
	副査	榮鶴 義人	副査 速見 浩士
	副査	馬場 昌範	副査 堀内 正久

主査および副査の 5 名は、平成 22 年 2 月 1 日、学位申請者 西田 知夏 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) HCV-RNA 定量の単位は Log IU/ml の IU の意味は？

(回答) ウイルスのコピー数に相当する。

質問 2) 透析患者でリバビリンが使用できない理由は？

(回答) リバビリンはそのほとんどが尿中へ未変化体として排泄されるが、透析患者では排泄されにくく、血中濃度が上昇し、貧血などの副作用が出現するためである。

質問 3) UDCA が肝線維化を抑制するメカニズムは？

(回答) UDCA は肝細胞保護効果と利胆作用があることが知られており、C 型慢性肝炎に対してランダム化比較試験で血清 ALT 値を下げるのが明らかにされ、保険適応となっている。長期に肝細胞障害を鎮静化すれば、肝線維化進展が抑制される可能性がある。

質問 4) UDCA は detergent としての作用があり、detergent はウイルス不活化作用があるが、HCV に対してその効果があるのか？

(回答) 抗ウイルス作用は報告されていない。また、一般の C 型慢性肝炎患者では、UDCA 投与により ALT は低下しても、HCV-RNA 値は変化しない。

質問 5) 透析患者に HCV 感染が多い理由は？

(回答) 献血で HCV スクリーニングは行われていなかった頃(約 20 年前まで)の輸血、頻回穿刺等の医原性感染が原因であると報告されている。最近の新規感染者数は少ない。

質問 6) 若年の HCV 感染透析患者の状況は？

(回答) 感染率は若年では高齢者に比べて低く、20 歳代で 2.5%であるが、健常者に比べると高い。若年者で ALT が高値であれば、長期経過で肝硬変となるリスクは高い。

質問 7) 透析患者の肝炎以外の合併症は？

(回答) 死亡原因の 1 位は心血管系の合併症で、感染症、悪性腫瘍が続く。

質問 8) 透析患者は抗血小板抗体の陽性率が高いのか？

(回答) 以前は高いという報告もあったが、一定の結論は得られていない。

質問 9) Table1 の HCV(+)と(-)の透析年数が同じなのはなぜか？透析年数が長くなるにつれ HCV 陽性率があがるのであれば、HCV(+)の患者の方が透析年数は長いはずでは？

(回答) 3 年以上の経過が後ろ向きに検討できた症例を集めたことと、HCV(+)群をより積極的にデータを集積したことで、選択バイアスが生じた可能性がある。

質問 10) 透析患者は ALT 以外にも他の胆道系酵素も低いようだがその理由は？

(回答) 体液貯留による希釈が原因ではなく、定期的、持続的な透析による除去の関与が考えられる。

質問 11) UDCA は毒性が低いという理由は？

(回答) 胆汁酸は疎水性が高いと細胞毒性が強いが、UDCA は胆汁酸の中で親水性が最も高いため、細胞毒性は低いと考えられている。実際、50 年以上にわたって肝疾患の治療に用いられている。

最終試験の結果の要旨

質問 12) 透析患者と非透析患者では UDCA の ALT 低下効果に差があるのか？

(回答) もともと透析患者では ALT が低いので、低下させる ALT の絶対値は低いと予想される。

質問 13) ALT 値別に群別する際、ALT 値を 5IU/L で層別することに意味があるのか？

(回答) 透析患者の ALT は低いため、正常範囲内で 5IU/L で層別化して血小板低下との関連を検討した。層別化した ALT レベルと血小板数減少に関連が認められたので、意味があると考えられる。つまり、ALT が 15 と 25 では、肝炎の程度に差があると考えられる。

質問 14) HCV 陽性の透析患者で ALT15-30IU/L の頻度は極めて多いと予想されるが、全てにウルソを投与すべきなのか？

(回答) ALT15-30 IU/L で血小板数は低下しており治療の適応と考える。また、ウルソは HD+HCV 患者において ALT を低下させるが、副作用がほとんどなく、安全で安価のため、積極的に投与すべきと考える。

質問 15) なぜ血小板減少が肝線維化の進展の指標となるのか？

(回答) 肝線維化が進展すると門脈圧が亢進し、脾機能の亢進により血小板が減少する。肝硬変の特徴的な所見のひとつである。

質問 16) Fig2 で UDCA は ALT 低下させているが血小板に差がないのはなぜか？肝線維化の評価になるものは他にないのか？

(回答) 観察期間が 6 ヶ月間であったため、さらに長期の観察を重ねれば血小板にも差がでてくると考えられる。一般に肝線維化マーカーとしては、血小板のほかヒアルロン酸などがあるが、透析患者で有用性が明確に示されているものはない。

質問 17) UDCA 効果があった症例は HCV のウイルス量との関連はなかったか？

(回答) ウイルス量との関連はなかった。

質問 18) UDCA の効果は用量依存的か？また IFN 抵抗例にも効果があるのか？

(回答) 用量依存的な効果が明らかにされている。また IFN の抗ウイルス作用と UDCA の作用機序は異なるため、IFN 抵抗例にも効果はあり、むしろ、通常の C 型慢性肝炎では、IFN 無効例や使用できない例に使われている。

質問 19) ALT 値に男女間の差が生じた理由は？

(回答) 通常、女性ホルモンや飲酒などの生活習慣から ALT は女性より男性の方が高いが、透析患者でも同様の理由と思われる。

質問 20) C 型肝炎に対する治療は IFN が基準となるのか？IFN やリバビリン以外の抗ウイルス治療はあるのか？

(回答) 現時点では IFN 治療が基本である。現在、プロテアーゼ阻害剤の治療で高い治療効果が認められ、期待されている。

質問 21) HCV 陽性であることと、HD はどちらがより強く血小板減少に寄与するのか？

(回答) 非感染者の血小板変化は-5%であり、感染者は-23%であったことから、HCV 陽性の関与の方が大きいと考えられる。

質問 22) 血小板減少に対するトロンボポエチンの関与は？また、肝硬変患者における血小板減少への関与は？

(回答) トロンボポエチンは肝臓で産生されるので、関与することが予想されるが、実際に測定された血清レベルや肝臓での発現は低下していないという報告が多い。透析患者ではトロンボポエチンが低いという報告もあるが、確定的ではない。

質問 23) 透析患者の B 型肝炎の状況はどうか？

(回答) C 型同様、B 型肝炎ウイルスの感染率は約 2% と非透析患者に比べて高いが、感染機会の減少により新規感染は少ない。

質問 24) 透析導入となった原因疾患による違いで血小板減少に差はなかったのか？

(回答) HCV 感染者での各解析に糖尿病歴の有無を加えて検討したが、血小板減少に糖尿病の有無は関与しなかったため、糖尿病性腎症は関与しないと考える。慢性糸球体腎炎に関する検討はしていない。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。