

氏名(本籍) 高井信治(香川県)
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与番号 甲第596号
 学位授与日付 平成17年3月25日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 学位論文題目 Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy
 審査委員 (主査) 教授 森脇久隆
 (副査) 教授 高見剛 教授 小澤修

論文内容の要旨

<目的>

近年、化学療法の発達に伴い血液悪性疾患患者における生存率、治癒率の向上が得られるようになった。一方、我が国の様に肝炎ウイルス陽性者が高率な地域に於いては、血液悪性疾患患者が同時に肝炎ウイルス陽性であることは決して稀ではなく、このような患者に対し化学療法を施行する際、その骨髄抑制、免疫抑制作用により肝炎の増患を来すことはしばしば認められる。特に肝炎が劇症化した場合は致死率が高く血液悪性疾患の根治のための化学療法の立案、施行に苦慮するため、肝炎発症の危険率を明らかにし、その予防法を検討することは臨床的に重要な問題と考えられる。そこで今回我々は、血液悪性疾患患者における肝炎ウイルス感染の合併率および化学療法後の肝障害の発生率を検討した。また、B型肝炎ウイルス(HBV)陽性者に対する化学療法施行時において、HBVのreverse transcriptase阻害剤であるLamivudine併用による肝障害予防効果についても検討を行った。

<対象>

1996年1月から2002年9月までに当科関連施設にて入院加療を受けた血液悪性疾患患者601例。内訳は急性白血病216例、非ホジキンリンパ腫(NHL)218例、成人T細胞性白血病13例、多発性骨髄腫124例。男性373例、女性228例で年齢は18歳から89歳で中央値は61歳であった。

<方法>

初診時に全例でAST, ALT, GGTP, ALP, T-Bil, PT, HBsAg, C型肝炎ウイルス(HCV)Abの検査を行い、肝障害を認めた患者のうちHBsAg, HCVAbが陰性であったものに対してはHBV-DNA, HCV-RNAの検索も施行した。HBVキャリアーはHBsAgあるいはHBV-DNAが陽性である者、HCVキャリアーはHCVAbあるいはHCV-RNAが陽性であるものと定義した。化学療法施行前日および開始後少なくとも1週間に1度は定期的採血を施行し肝障害の出現を評価した。National cancer institute-common toxicity criteriaに従い血清ALTが200IU/L以上(grade3以上)の場合を肝障害ありと判定した。HBVキャリアーの化学療法において1999年8月に当施設でLamivudineが使用可能になって以降の10症例に対し全例Lamivudine併用化学療法を施行し、それ以前の15症例を対照にして肝障害の発生頻度に関しレトロスペクティブに比較検討した。なおHBVキャリアーに対するLamivudine併用化学療法は以下のように立案計画した。Lamivudine投与は150mg/dayを化学療法開始前日より開始し化学療法終了後4週間までは同量で継続、以後4週間以上かけて漸減、終了した。

肝炎ウイルスの合併率および化学療法後の肝障害の発生率の統計学的検討には χ^2 検定を用いた、更にそれぞれの対象群が50例以下の場合にはフィッシャーの直接確率検定を用い、P値が0.05未満の場合を有意とした。

<結果>

LNHL群のHBVおよびHCV保有率はそれぞれ7.3%と10.1%であり、これらはいずれも急性白血病における保有率(1.7%と2.9%)や年齢をマッチさせた健康献血者の保有率よりそれぞれ高率であった。更にNHL群を病理学的に分類するとびまん性大細胞型Bリンパ腫、濾胞型リンパ腫において有意に高率であった。

- 2)化学療法後の肝障害の発生率は、HBVキャリアー(25例)では36.0%で、肝炎ウイルス非キャリアー(539例)の12.3%、HCVキャリアー(37例)の10.8%に比べて有意に高率であった($P<0.05$)。
- 3)HBVキャリアーの化学療法後の肝障害はステロイドを含む化学療法を施行された群では72.7%で、ステロイドを含まない化学療法群の0.0%より有意に高率であった($P=0.013$)。
- 4)HBVキャリアーの化学療法時にLamivudineを併用するようになって以降は、肝障害の発生率は53.3%から10.0%へ有意に低下した($P<0.05$)。
- 5)HCVキャリアーの化学療法後の肝障害は4例(10.8%)で肝炎ウイルス非キャリアーと同等であったが、この4例はいずれもHCV-RNAの増加を伴った肝炎増悪であり、そのうちの1例では黄疸を伴う肝不全徴候を示した。

<考察>

HCVはリンパ増殖性疾患との関与がしばしば報告され、HCVとNHL発症の関与は多くの肝炎流行国で認められている。しかし、HBVとNHL発症の関与を認めた報告は少なく、今回の我々の結果はHCVのみならずHBVもNHL発症に関与する可能性があると考えられる点で興味深い結果である。

今回、HBVキャリアーのうちLamivudine併用化学療法が施行される以前の15例では8例に肝炎増悪を認め、このうちの2例は劇症肝炎で死亡している。このような致死率の高さがHBVキャリアーの化学療法施行時の重要な問題であることを示唆している。免疫抑制治療がHBVの増殖を促進し、骨髄抑制状態からの回復期に於いて宿主の免疫学的応答を変化させることで肝炎が増悪する機序が考えられる。さらに興味深いことに4例のHBVキャリアーの急性骨髄性白血病ではその化学療法が高度な骨髄抑制を来すにも関わらず肝炎増悪は認めなかったのに対し、2例のHBVキャリアーの多発性骨髄腫では骨髄抑制を来さなかったが2例ともに肝炎増悪を認めた。これは、HBV-DNAにはステロイド反応性領域が存在し、ステロイドが直接的にHBVの増殖を促進しているという報告と併せて考えると、化学療法にステロイドが含まれるか否かはHBVキャリアーの化学療法施行時の肝炎発症の予測において重要な因子であると考えられる。一方、Lamivudine併用化学療法後の10例では肝障害は薬剤性肝障害の1例のみであり、化学療法の減量や中断を余儀なくされること無く、全例で完全に化学療法の遂行が可能であった。このことは、Lamivudineの予防的投与の有効性を示していると考えられる。

HBVキャリアーの場合とは対照的に、HCVキャリアーの化学療法施行後の肝障害に関しては報告が少なく、欧米からの報告では肝障害の発生頻度はHCV非キャリアーと同等であると考えられている。しかし、HCVキャリアーのNHLに対し化学療法施行後にHCV肝炎が増悪した症例も散見され、今回の我々の結果から考えてもHCVキャリアーに対する化学療法施行時も肝炎増悪に関し注意深く観察する必要があると考えられた。

<結論>

NHLの発症にHBV、HCV感染の関与が示唆された。HBVキャリアーでは化学療法後の肝障害の発生頻度が高く、特にステロイドが含まれる場合に注意が必要である。化学療法前のLamivudine先行投与はHBVキャリアーの化学療法後の肝障害の発生を予防できる。HCVキャリアーでは肝障害の発生頻度は肝炎ウイルス非キャリアーと同等であるが化学療法により肝炎増悪を来すこともあり化学療法中は定期的な観察が必要と考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者 高井信治は、造血器悪性疾患患者における肝炎ウイルス・キャリアーの頻度を明らかにした。また化学療法に起因する肝炎増悪に寄与する因子としてステロイド剤を示唆し、一部の症例でLamivudineを併用することで肝炎再燃の予防が可能であることを示した。このことは、臨床腫瘍学、消化器病学、臨床血液学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表雑誌]

Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy

European Journal of Haematology (in press)