

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	奥原 禎久
論文審査担当者	主 査 竹下 敏一 副 査 本田 孝行 ・ 瀧 伸介
論文題目	Serum Levels of Interleukin-22 and Hepatitis B Core-related Antigen Are Associated with Treatment Response to Entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B (B型慢性肝炎のエンテカビルによる治療効果に対する 血清インターロイキン 22 と B 型肝炎コア関連抗原の影響)
(論文の内容の要旨)	<p>【目的】我々はサイトカインやケモカインが B 型慢性肝炎の臨床的かつウイルス学的特徴に関連があるか、また、B 型慢性肝炎のエンテカビルによる治療への反応とサイトカインとケモカイン、B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎コア関連抗原 (HBcrAg)、B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA との関連について検討した。</p> <p>【方法】患者群としてエンテカビルの治療を受けた 48 人の B 型慢性肝炎患者の治療前、治療後 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月の保存血清とコントロール群として 10 人の健常人の保存血清を用いて 6 つのサイトカイン (IL-2、IL-6、IL-10、IL-12p70、IL-21、IL-22) と 5 つのケモカイン (CCL2、CCL3、CXCL9、CXCL10、CXCL11) を分析した。患者群では血清マーカーとしてアルブミン、AST、ALT、ビリルビン、血小板数を、ウイルスマーカーとして HBsAg、HBcrAg、HBV DNA の量的測定も施行した。ウイルス学的反応 (VR) は、治療後 24 か月の血清 HBV DNA 量が 2.1 log コピー/mL 未満と定義した。</p> <p>【結果】 39 人の患者 (81%) は、VR を達成した。VR 患者では HBsAg と HBcrAg の中央値が non-VR 患者より有意に低値だった。IL-6 (P=0.031)、CXCL9 (P=0.002)、CXCL10 (P=0.001) は、健常人と比較し B 型慢性肝炎患者で有意に高く、IL-6、CXCL9、CXCL10、CXCL11 は AST、ALT、ビリルビンと正の相関し、HBsAg とは負の相関を示した。治療前の IL-22 の上昇 (P = 0.031) と、HBsAg 低値 (P = 0.001) および HBcrAg 低値 (P 0.001) は、良好な治療結果と関連していたが、HBV DNA に関連は認めなかった。多変量解析では、IL-22 高値 (hazard ratio = 13.67、P = 0.046) と HBcrAg 低値 (hazard ratio = 10.88、P = 0.048) は、独立した VR の予測因子だった。IL-22 (P 0.001)、HBsAg (P 0.001)、HBcrAg (P 0.001) は、VR 患者において治療に伴い有意な減少を示した。</p> <p>【結論】治療前 IL-22、HBsAg、HBcrAg は VR と有意な関連性を示していた。さらに、B 型慢性肝炎におけるエンテカビル治療では治療前 IL-22 高値、HBcrAg 低値が VR の独立した予測因子であり新しい指標となりうる可能性がある。</p>