

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：服部 伸洋

専攻分野：内科学（消化器内科）

指導教授：立石 敬介

主論文の題目：

Risk Factors for Liver-related Mortality of Patients with Hepatitis C Virus after Sustained Virologic Response to Direct-acting Antiviral Agents

（直接作用型抗ウイルス剤により持続的ウイルス学的効果が得られたC型肝炎ウイルス感染患者の肝疾患関連死の危険因子についての検討）

共著者：

Hiroki Ikeda, Tsunamasa Watanabe, Yosuke Satta, Takuya Ehira, Tatsuya Suzuki, Hirofumi Kiyokawa, Kazunari Nakahara, Hideaki Takahashi, Kotaro Matsunaga, Nobuyuki Matsumoto, Hiroshi Yasuda, Michihiro Suzuki, Fumio Itoh, Keisuke Tateishi

緒言

C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus : HCV）感染症は肝硬変や肝細胞癌（Hepatocellular carcinoma : HCC）を引き起こすことで、世界における主要な死因の一つである。近年、HCV感染症に対して高い治療効果と忍容性を有する直接作用型抗ウイルス剤（direct-acting antiviral agents : DAA）が使用可能となり治療成績は飛躍的に向上した。従来の標準治療であったインターフェロン（interferon : IFN）やDAAで持続的ウイルス学的効果（Sustained Virologic Response : SVR）が得られると、HCCのリスクが低下することが明らかとなっている。また、肝硬変、HCCの他、心血管疾患や糖尿病（Diabetes mellitus : DM）などもHCV感染症の肝外病変として認識されており、これら肝外病変を合併することでHCV感染患者のQOL（quality of Life）は低下し、死亡

率も増加することが示唆されている。近年、DAA 治療により SVR となることで肝疾患関連死亡率や全死亡率が低下することが報告されているが、未だ SVR 後の生命予後について検討した報告は少ない。よって、当院において DAA 治療により SVR が得られた HCV 感染患者を対象に肝疾患関連死並びに非肝疾患関連死について検討した。

方法・対象

2014 年 9 月から 2021 年 1 月の間に当院で DAA 治療が導入された HCV 感染患者 421 例のうち、SVR が得られ解析可能な 330 例を対象とした。DAA 導入前後の患者情報、肝生化学検査、腫瘍マーカー、線維化マーカーを評価した。ウイルス排除後 12 週の時点で HCV 未検出例を SVR とし、以降、定期的に画像検査や血液検査を行いフォローアップした。HCC の診断は画像検査ないしは組織学的検査で行われた。糖尿病は糖尿病専門医によって管理された。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 4743 号）の承認を得たものである。統計は Kaplan-Meier 法、Cox 比例ハザード回帰分析を用いた。

結果

全 330 例の観察期間中央値 は 3.38 年で、観察期間内の死亡は 25 例であった（10 例が肝疾患関連死；15 例が非肝疾患関連死）。累積全死亡率は 1 年 1.29%、3 年 6.3%、5 年 14.1%であった。また、肝疾患及び非肝疾患関連死の累積死亡率は、肝疾患関連死で 1 年 0%、3 年 2.87%、5 年 5.1%、非肝疾患関連死で 1 年 1.29%、3 年 3.60%、5 年 9.46%であった。死亡の原因は、肝疾患関連死では 10 例中 9 例が HCC で、非肝疾患関連死では HCC を除く悪性腫瘍が最多であった。

Cox 比例ハザード回帰を用いて肝疾患関連死に関与する因子を解析したところ、単変量解析では DM、HCC の既往、開始前後の FIB-4 index、SVR 後の M2BPGi (Macrophage galactose-specific lectin-2 Binding Protein

Glycosylation isomer) が抽出され、多変量解析では DM (ハザード比 13.1、95%信頼区間 2.81-61.3、 $p=0.0010$) と HCC の既往 (ハザード比 12.8、95%信頼区間 2.76-59.2、 $p=0.0011$) のみが独立した要因として抽出された。

考察

本研究により、DAA 治療により SVR となった HCV 感染患者の肝疾患関連死に DM と HCC の既往が関連することが明らかとなった。HCC と DM との相互関係は、高インスリン血症および酸化ストレスが発癌に重要と考えられているが、未だ詳細については明らかとなっていない。DAA 治療を受けた HCV 感染患者の肝疾患関連死について検討された既報では、本研究と異なり肝疾患関連死と DM との関係は認めなかったが、肝疾患関連死に占める HCC の割合の違いがその要因の一つと考えられた。Asian Pacific Association for the Study of the Liver は、2019 年に DAA 治療により SVR が得られた HCV 患者のフォローアップに関する勧告で、HCC の既往を強調し HCV 治療後の患者のフォローアップをより緊密にすることを推奨している。本研究でも HCC の既往が HCC の再発だけでなく肝関連死亡率とも関連しており、HCC 既往を有する場合はより綿密な HCC サーベイランスが必要であると考えられた。

結論

本研究により DAA 治療により SVR となった HCV 感染患者の肝疾患関連死に DM と HCC の既往が関連することが明らかとなった。このことから HCV に対する早期介入と DM 患者での HCC のサーベイランスが重要であると考えられた。