

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

五十嵐 洋介

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員

題目 HBs 抗原低値かつ HB コア関連抗原高値は B 型肝炎ウイルス関連  
肝細胞癌の高リスク因子である

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2019; 47: 135-151

主査 國島 広之

副査 小池 淳樹

副査 大岡 正道

[論文の要旨・価値] 従来、B型肝炎ウイルス（HBV）における肝細胞癌（HCC）のリスク要因は、40歳以上、男性、HBV-DNA高値、飲酒者、家族歴、共感染、肝線維化進展例、血小板数低下、ゲノタイプC、コアプロモーター変異型などが知られているものの、核酸アナログ投与下によるHBV治療時におけるHCCリスク要因については明らかではない。今回、HB表面抗原（HBs抗原）とHBコア関連抗原（HBcr抗原）および、発癌との関係性について検討した。2004年から2018年まで消化器・肝臓内科を受診したHBV関連肝疾患患者444人を対象とした。HBcr抗原の最も古い検査値と同時期に測定されたHBs抗原値を用いて、HCC治療歴ないし将来的なHCC発病との関連性を明らかにするために縦断研究と横断研究を行った。本研究は生命倫理委員会の承認を得て施行した（承認番号第4086号）。横断研究では、HBe抗原陰性患者におけるHBs抗原とHBcr抗原のカットオフをそれぞれ3.5 Log IU/mL、4.9 Log U/mLとしたとき、HCC発病はHBs抗原低値群（ $p=0.017$ ）とHBcr抗原高値群（ $p=0.040$ ）が有意に高率であった。HBs抗原とHBcr抗原の組み合わせでは、HBs抗原低値及びHBcr抗原高値群が最もHCC歴が高く（odds ratio [OR], 5.40;  $p<0.001$ ）、核酸アナログ療法の関与は認めなかった（OR, 5.71;  $p=0.012$ ）。これはHBe抗原陽性患者でも同様の結果であった。さらに374例のHCC既往のない患者群に対して新規HCC発症に関する縦断研究を行ったところ、最も発癌率の高い群はHBs抗原低値かつHBcr抗原高値群であった（OR, 3.55;  $p=0.006$ ）。本研究では血清HBs抗原とHBcr抗原に着目し、横断的研究ではHBs抗原低値かつHBcr抗原高値の患者集団はHCC歴と高い関連性がみられた。縦断的研究により同患者集団が将来的にHCC発症の危険性が高いことを示した。特に、核酸アナログ投与中であっても、これらのリスク因子が重要であることを明らかとした。本研究は今後のHBV診療下におけるバイオマーカーの有用性を評価する上でも重要な臨床的研究であり、十分に学位に値すると判断した。

[審査概要] 審査は主査、副査2名および3名の陪席のもと行われた。プレゼンテーションおよび質疑応答が行われた。審査のなかでは、1. HBs抗原低値がリスク因子となる機序、2. HBVウイルスゲノタイプによる相違、3. 今後のHBs抗原低値例に対する臨床的対応を含めた波及性など多岐にわたる質問が行われ、申請者は真摯かつ的確に回答した。

## 最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 背景から考察まで大変分かりやすく練られた構成の発表であり、申請者は本研究に関する幅広い知識・学識を有すると判断した。研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で大変礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。英語読解力は英文文献の一部を指定し、その場での和訳により十分な読解力があると判断した。