論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名	服部　伸洋

主論文の題目 および 掲載・審査委員	
	題　目 Risk Factors for Liver-related Mortality of Patients with Hepatitis C Virus after Sustained Virologic Response to Direct-acting Antiviral Agents（直接作動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）
	掲載誌　Journal of Gastroenterology and Hepatology Open 2022;6:685-691.
	主査　古田 繁行 副査　三村 秀文 副査　小泉 哲

［論文の要旨・価値］

緒言：C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症は肝硬変や肝細胞癌（HCC）を引き起こし、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成果の直接作用型抗ウイルス剤（direct-acting antiviral agents ：DAA）の出現で治療成績は向上した。従来のインターフェロン（INF）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 のリスクは低下する。心血管疾患や糖尿病（DM）などの肝外病変を合併すると HCV 感染患者の死亡率は増加する。DAA 治療では SVR となると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、本邦での SVR 後の生命予後とその因子に関する報告は少ない。DAA 治療後に SVR が得られた HCV 感染患者の肝疾患関連死並びに非肝疾患関連死とその予後因子について検討した。

対象と方法：対象は 2014 年 9 月から 2021 年 1 月に当院で DAA 治療された HCV 感染患者 421 名のうち SVR が得られた 330 例。DAA 導入前後の肝生化学検査、腫瘍マーカー、線維化マーカーを評価した。SVR はウイルス排除後 12 週で HCV 未検出例とし、定期的に血液と画像検査でフォローした。HCC は画像診断ないしは組織学的検査で診断された。DM は DM 専門医によって管理された。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。肝疾患および非肝疾患関連死の累積死亡率は、それぞれ 1 年 0%、3 年 2.87%、5 年 5.1%と、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 lection-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=.0010*）と HCC の既往（ハザード比 12.8、95％信頼区間 2.76-59.2、*p=.0011*）が独立した要因として抽出された。

本研究の意義：本研究では、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を本邦では初めて明らかにした。今後は HCV に対する早期治療介入と DM 既往の患者に対してより綿密な HCC サーベイランスが重要であることを示した。

［審査概要］

審査は 2023 年 2 月 6 日、医学部 3 階大学院講義室 2 で主査・副査 2 名（三村秀文指導教授、小泉哲准教授）、陪席者 1 名（立石敬介指導教授）で行われた。17:55 から 20 分のプレゼンテーションの後、40 分のディスカッションがなされた。本研究の背景、現在の臨床的問題、対象と方法、結果に対する考察、本研究の限界などに対して、特に DM に関連する質疑がなされた。すでに豊富な臨床や研究経験のある申請者は、終始流暢かつ丁寧に応答し、その内容も妥当なものであった。また、ガイドラインに対する今後の展望にも言及し、さらなる生命予後の改善に向けて取り組んでいる姿勢が感じられた。

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]

上記審査の結果から、その研究能力・専門的知識は十分であり、医学博士に相応しい人物であった。外国語は、関連論文の抄録を要約後、自らの研究との相違点を述べてもらうことで評価し、十分に理解できていたことが確認された。以上より、申請者の服部伸洋氏は学位授与に値すると考えられた。