

論文審査の要旨

報告番号	総研第 570 号		学位申請者	梶 一晃
審査委員	主査	堀内 正久	学位	博士 (医学)
	副査	石塚 賢治	副査	池田 正徳
	副査	上野 真一	副査	東 美智代

Hypovascular tumors developed into hepatocellular carcinoma at a high rate despite the elimination of hepatitis C virus by direct-acting antivirals.

(直接作用型抗ウイルス薬による C 型肝炎ウイルスの排除にもかかわらず、乏血性腫瘍は高率に肝細胞癌へ進展した。)

C型肝炎ウイルス (HCV) は肝細胞癌 (HCC) の主要な原因である。HCC は、異型結節や高分化型 HCC などの乏血性腫瘍から多血性腫瘍である中分化型 HCC へと脱分化することが知られている。直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) 治療によって HCV が排除された場合、インターフェロン治療と同程度の肝発癌抑制効果が得られるとする報告が増えつつあるが、DAA 治療が乏血性腫瘍の多血化を抑制できるか否かについては、まだ十分な検討がなされていない。そこで学位申請者らは、DAA 治療が乏血性腫瘍の増大や多血化を抑制できるかどうかを明らかにすることを目的に研究を実施した。対象はダクラタスビルとアスナプレビルによる DAA 治療を施行された HCV genotype 1 型感染の患者 481 名で、そのうち 29 名で 33 結節の乏血性腫瘍を有していた。乏血性腫瘍の増大または多血化率を前向きに観察し、乏血性腫瘍のある患者と腫瘍のない患者における HCC 発症率を比較した。また、ウイルス学的著効 (SVR) 達成患者において、肝発癌に寄与する因子を検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 乏血性腫瘍を有する患者 29 名のうち、SVR 達成患者 27 名 (93.1%) における乏血性腫瘍は 31 結節で、うち 19 結節 (61.3%) は増大または多血化を示し、12 結節 (38.7%) は不変または改善を示した。
- 2) SVR 達成患者 27 名での腫瘍の増大または多血化の累積発症率は、1年で 19.4%、2年で 36.0%、3年で 56.6%、4年で 65.3%であった。DAA 治療によって高率に SVR が達成できても、乏血性腫瘍の多血化への移行頻度は大きく変わらないことが示唆された。また、根治的 HCC 治療歴のある患者 12 名とない患者 15 名のそれぞれの HCC 累積発症率は、1年で 23.1%と 16.7%、2年で 55.1%と 22.2%、3年で 73.1%と 44.5%、4年で 82.1%と 52.5%で、有意差はなかった。
- 3) 全体として 481 名中 422 名 (87.7%) が SVR を達成し、そのうち 56 名 (13.3%) が HCC を発症した。
- 4) SVR 達成患者を対象とした多変量解析にて、HCC 治療歴、乏血性腫瘍の存在、および治療終了時の AFP > 4.6 ng/mL が、HCC 発症の独立した危険因子であることが示された。
- 5) SVR 達成患者において、乏血性腫瘍もしくは HCC 治療歴を有する群は、いずれも有さない群よりも有意に高い累積肝発癌率を示した。また、乏血性腫瘍と HCC 治療歴の両方を有する群は、乏血性腫瘍がなく HCC 治療歴を有する群よりも著明に高い累積肝発癌率を示した。

近年、HCV に対する DAA 治療は高いウイルス消失効果があるものの、SVR 後の肝発癌は問題となっており、DAA 治療後の肝発癌予測は非常に重要な課題である。本研究では、乏血性腫瘍あるいは HCC 治療歴がある、もしくは両方を有する患者では高い累積肝発癌率を示すという啓発的な結果が得られた。また、乏血性腫瘍の詳細な臨床経過を長期的に検討した部分に新規性があり、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。