【41】

氏　　名	行（ぎょう）　徳（とく）　芳（よし）　則（のり）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第837号
学位授与の日付	令和５年２月21日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項
学位論文題目	**Role of liver stiffness measurements in patients who develop hepatocellular carcinoma after clearance of the hepatitis C virus** **（C型肝炎ウイルス排除後に肝細胞癌を発症した症例における肝硬度測定の意義）**
論文審査委員	（主査）教授　吉　富　秀　幸 （副査）教授　春　木　宏　介 教授　入　澤　篤　志

論　文　内　容　の　要　旨

【背　　景】

C型肝炎は直接作用型抗ウイルス薬（Direct-acting agents: DAAs）により、100%近い患者でウイルス学的な持続的奏効（Sustained Virological Response: SVR）が得られる。SVR後の発癌予測因子について、ALT、AFP、血小板値やFib-4 indexなどが有用との報告があるが、これらの解析には治療前または治療直後のデータが用いられている。

【目　　的】

C型肝炎に対するDAAs治療が広く普及するに伴い、我々の施設では他院でDAAs治療を行った後に、経過観察目的で紹介状なしで初診する患者が増加している。これらの患者の場合、治療前や治療直後のデータが不明であり、発癌危険群の囲い込みに苦慮する。そこで本研究では、治療終了後一定期間が経過した時点での肝硬度が発癌予測因子となりうるかを検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て、インフォームド・コンセントを取得の上、指針にしたがって行った。DAAs治療を施行し、治療前と治療終了時、終了後12週、終了後24週にShear wave伝搬速度（Velocity of shear wave: Vs）を測定し得たC型肝炎229例を対象とした。Vsの測定にはLOGIQ E9（GE Healthcare）のShear wave Elastography（SWE）を用いた。非代償性肝硬変、自己免疫性肝炎、膠原病、慢性心疾患、および肝細胞癌の既往を有する症例は除外した。また、１日20g以上のアルコール飲酒歴のある症例と、腹部超音波検査で明らかな脂肪

肝と診断された症例も除外した。治療終了時から３ヶ月毎に超音波検査を施行し、肝腫瘍が疑われた際には造影CTまたはEOB-MRIを施行して肝細胞癌の有無を確認した。発癌群と非発癌群について治療前の年齢、性別、ALT、GGT、総ビリルビン、アルブミン、白血球、ヘモグロビン、血小板、PT％、AFP、Fib4-IndexおよびVsを比較した。両群間に有意差が認められた因子については、経時的にROC曲線を作成し、ROC下面積（AUROC）を用いて肝細胞癌に対する診断能を評価した。

【結　　果】

対象の平均年齢は65.6歳、男性93例、女性136例。平均観察期間は32.6ヶ月であった。229例全例で治療終了後24週のSVRを達成し、８例に発癌を認めた。発癌群では非発癌群に比して年齢が高い傾向にあったが有意差は認めなかった（p=0.1742）。同様に発癌群で男性が多い傾向があったが有意差は認めなかった（p=0.5820）。治療前の各パラメーターを比較すると、発癌群では非発癌群と比較してALT、AFP、Vs、Fib-4 Indexが有意に高値であった（p=0.0095, p=0.0007, p=0.0003, p=0.0036, p=0.0006）。血小板は非発癌群に比して発癌群で有意に低値であった（p=0.0059）。アルブミンとプロトロンビン活性は発癌群で低い傾向にあったが有意差は認めなかった（p=0.0744, p=0.1444）。Vsは治療前1.59±0.26 m/s、治療終了時1.50±0.26 m/s、治療終了後12週1.45±0.24 m/s、治療終了24週1.43±0.02 m/sであり、治療前から治療終了後24週まで、経時的に低下していた（p<0.0001, p=0.0992, p=0.0491）。しかし、正常肝の値とされる1.20 m/sまでは改善しなかった。

Vs、ALT、AFP、Fib-4 Index、血小板の各時点別のAUROCを検討すると、Vsは治療前で0.80317、治療終了時で0.74548、治療終了後12週で0.72147、治療終了後24週で0.86041であり、治療終了後24週が最も大きかった。一方で、ALT、AFP、Fib-4 index、血小板のAUROCはいずれも治療開始前が最も大きかった。

【考　　察】

非発癌群と発癌群の患者背景を比較するとALT、AFP、Vs、Fib-4 Indexが高値で血小板が低値であった。これは治療前における肝の炎症、再生、線維化が発癌に寄与することを示している。今回の検討では両群間の年齢と性には有意差が得られなかったが、これは発癌症例の数が少なかったためと推測している。

ALT、AFP、Vs、Fib-4 Index、血小板の各時点でのAUROCを検討したところ、ALT、AFP、Fib-4 index、血小板では治療前のAUROCが最大であった。対称的に、Vsでは治療終了後24週のAUROCが最大であった。

以上から、ALT、AFP、Fib-4 Index、血小板は治療前のデータが最も良好に肝発癌と関連すること、一方でSWEを用いて測定される肝硬度は治療終了後24週が最も良好に肝発癌と関連することが示された。この理由としては、治療前のVsは肝の線維化のみならず炎症を反映するのに対し、治療終了後24週には炎症の影響が排除され、より正確に肝の線維化を反映するためと推測した。

【結　　論】

本研究から、治療前、治療直後のデータがわからないSVR患者が初診で来院した際には、治療後６ヶ月程度であればVsで示される肝硬度を測定することで発癌の危険が予想可能であることが明ら

かになった。この結果は、今後ますます増えてゆくSVRを得たC型肝炎患者のHCCスクリーニングに大きく貢献する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

C型肝炎は直接作用型抗ウイルス薬（Direct-acting agents: DAAs）の登場により、100%近い症例でウイルス学的な持続的奏効（Sustained Virological Response: SVR）が得られる。申請者らは先行する臨床研究として、DAAs治療により、肝硬度が改善することを世界に先駆けて報告している。また、SVR後の発癌予測因子について、ALT、AFP、血小板やFib-4 indexなどが有用との報告があるが、これらの検討では治療前のデータが用いられることが多い。申請論文では、治療終了後24週の肝硬度が発癌予測因子となりうるかを検討した。

2015年７月から2020年４月までにDAAs治療を施行した229例を対象とし、全例で治療終了24週後のSVRを確認している。Shear wave伝搬速度（Velocity of shear wave: Vs）は、治療前と治療終了時、終了後12週、終了後24週に測定し、同時に測定したALT、AFP、Fib-4 index、血小板を臨床パラメーターとして検討に用いている。観察期間中に８例に発癌を認め、発癌群では非発癌群と比較してALT、AFP、Vs、Fib-4 Indexが有意に高値であった。ALT、AFP、Vs、Fib-4 Index、血小板の各時点でのAUROCを検討したところ、ALT、AFP、Fib-4 index、血小板では治療前のAUROCが最大であったが、Vsでは治療終了後24週のAUROCが最大であった。以上の結果から、ALT、AFP、Fib-4 Index、血小板は治療前のデータが最も良好に肝発癌と関連すること、一方でSWEを用いて測定される肝硬度は治療終了後24週が最も良好に肝発癌と関連すると結論づけた。つまり本論文は、治療前のデータが不明なDAAs治療後Ｃ型肝炎患者であっても、治療後６か月程度であれば、肝硬度の測定で発癌予測が可能となることを示している。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、DAAs治療を行い、SVRを得られたＣ型肝炎患者229例という豊富な症例を用い、Vsと標準的なパラメーターとの関連を検討している。

申請論文は、獨協医科大学埼玉医療センターの臨床研究審査委員会から倫理承認を得て行っており、施設内の患者情報を用いてデータ解析を行っている。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

C型肝炎患者ではDAAs治療において、肝硬度が改善することが知られている。申請論文では、DAAs治療によるSVR後の肝硬度測定が、将来の発癌を予測できるかどうかに焦点を当てて検討を行い、かつ臨床的パラメーターとの詳細な解析を行ったところ、ALT、AFP、Fib-4 Index、血小板は治療前のデータが最も良好に肝発癌と関連すること、一方でSWEを用いて測定される肝硬度は治療終了後24週が最も良好に肝発癌と関連することを、世界に先駆けて明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、229例という多数の症例を、適切な対象群の設定の下、統計解析を用いて、治療終了後24週が最も良好に肝発癌と関連するかを検討している。治療前のVsは肝の線維化のみならず炎症を反映するのに対し、治療終了後24週には炎症の影響が排除され、より正確に肝の線維化を反映するためと結論付けている。これらの結論は、論理的に矛盾するものではなく、また肝臓病学、ウイルス学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

肝硬度測定は肝線維化の指標として、一般臨床に広く用いられている検査である。申請論文では、DAAs治療後の肝硬度を経時的に測定し、治療終了後24週が最も良好に肝発癌と関連することを明らかにしている。これは、肝臓癌が発癌する可能性が高い患者を選定できることを示している。これらの結果は、本邦に300万人いるとされるC型肝炎患者の正確な診断と治療および予後予測において有用であり、臨床応用にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、肝臓病学や超音波医学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Journal of medical ultrasonics

（49：253-259, 2022）