

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	多田 俊史
学位授与の条件	学位規則第4条第1・②項該当		
論文題目 Long-term prognosis of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection receiving nucleos(t)ide analogue therapy: an analysis using a Markov chain model (慢性B型肝炎に対する核酸アナログ投与例の長期肝病態推移：マルコフモデルを用いた検討)			
論文審査担当者			
主査	教授	茶山 一彰	印
審査委員	教授	吉永 信治	
審査委員	准教授	菅野 啓司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>【背景と目的】B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）に感染したHBVキャリアは世界中で2.4億人，本邦においては130～150万人存在すると推定されている。その約1割はウイルスの活動性が持続して慢性肝炎の状態が続き，年率約2%で肝硬変へ移行し，肝細胞癌，肝不全に進展し，予後不良な経過をたどる自然病態は明らかになっている。慢性HBV感染症に対する抗ウイルス療法，特に核酸アナログ製剤は，ウイルス増殖を強力に抑制することにより肝炎を鎮静化へ導くが，内服例であっても肝病態の進行，特に肝細胞癌の発症を時として経験することがあり，その治療中の病態推移に関しては臨床疫学観点からは明らかになっていない。</p> <p>有限状態マルコフ連鎖モデル（マルコフモデル）はHBVキャリアの肝病態を複数定義し，状態間推移をシミュレーションすることを可能とする理論疫学的方法論のひとつである。</p> <p>本研究では核酸アナログが投与された慢性HBV感染例における長期観察のデータに基づき，構築したマルコフモデルによるシミュレーション結果を検討することにより長期肝病態の推移を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【対象・方法】対象は大垣市民病院にて1991年から2014年までに経験したHBVキャリア3,122例のうち，1) HBs抗原が6か月以上陽性，2) 経過観察中に核酸アナログ製剤が投与，3) 観察開始時にHBe抗原・抗体を測定，4) C型肝炎ウイルスが陰性，5) アルコール性など他の慢性肝疾患がない，6) 細胞癌のサーベイランスを施行，および7) 肝細胞癌発症例では経過観察開始1年以降で発症，の条件を満たす254例である。観察期間中央値は6.1年（3.5-8.8 [四分位範囲]），男性が150例，女性が104例であった。</p> <p>本研究では肝病態を5分類し検討した。すなわち，慢性HBV感染，慢性肝炎，肝硬変，肝細胞癌およびHBs抗原陰性化の5つの病態であり，診断基準は次の通りに定義した。1) 慢性HBV感染：ALT 35 IU/L未満，2) 慢性肝炎：ALT 35 IU/L以上，3) 肝硬変：FIB-4</p>			

indexが3.25超、4) 肝細胞癌：米国肝臓学会の診断基準に基づく、5) HBs抗原陰性化：HBs抗原の血中よりの消失。

なお、本研究では254例延べ1,534ユニット病態のデータを用いて5つの肝病態間の1年推移確率を算出し、有限時間マルコフモデルにより40年間の累積病態罹患率を推定した。なお、肝細胞癌発症もしくはHBs抗原陰性化を観察打ち切りと定義した。

【結果】慢性肝炎を起点とした肝細胞癌への1年病態推移確率は、男性では、50歳台で1.8%、70歳台以上で2.8%と推定された。肝硬変を起点とした肝細胞癌への推移は、40歳台で4.6%、50歳台で4.6%、60歳台で3.2%、70歳台以上で7.6%認められた。女性では慢性肝炎を起点とした肝細胞癌への推移は認められなかった。肝硬変を起点とした肝細胞癌への推移は、50歳台で0.8%、60歳台で0.8%、70歳台以上で4.5%と推定された。また、観察開始時のHBe抗原陽性・陰性別の1年肝病態推移確率は、男性ではHBe抗原陽性・陰性にかかわらず、40歳台以上の肝硬変例において、肝細胞癌への1年病態推移確率が2.5-10.7%の確率で認められた。

40歳における慢性肝炎を起点と想定し、その後40年の肝病態推移を予測したところ、男性では、70歳まで増加し累積肝硬変罹患率は70歳で30.0%となり、同肝細胞癌罹患率も年齢とともに増加し、80歳で57.5%となった。女性では累積肝硬変罹患率は70歳まで増加し39.1%となり、累積肝細胞癌罹患率は70歳以上に増加し80歳で23.0%となった。一方、観察開始時のHBe抗原陽性・陰性別に推定した結果、男性HBe抗原陽性例では年齢とともに累積肝細胞癌罹患率が増加し80歳で46.9%となり、HBe抗原陰性例においても同様に、年齢とともに増加し80歳で65.5%となった。

【考察・結語】核酸アナログ製剤内服例であっても、肝細胞癌の発症が認められることがあり、そのリスクファクターとしては高齢や肝硬変などが報告されているが、観察期間の中央値が5年前後の短い検討となっており詳細は未だ未解明である。本研究では核酸アナログ製剤投与慢性B型肝炎感染例の長期肝病態の推移をHBs抗原陰性例も含め明らかにした。肝硬変を起点とした肝細胞癌への推移が男性では40歳台以上、女性では50歳台以上で高率であることを明らかにした。さらに中年男性では慢性肝炎の状態での核酸アナログ製剤治療が開始されても、40年という長期経過では肝細胞癌の発症リスクが高く、80歳では50%以上の肝発癌リスクがあることが明らかとなった。核酸アナログが投与された慢性HBV感染例の長期肝病態の推移を明らかにした報告はこれまで報告されておらず、本研究により核酸アナログ投与例において、男性は慢性肝炎であっても中年以降で、女性が高齢の肝硬変で肝細胞癌の発症を特に留意しながらサーベイランスを行う必要があることを提示した。

以上の結果から、本論文は、核酸アナログ投与中の慢性HBV感染例の肝病態の推移について、従来のカプランマイヤー法では予測できない長期予後をマルコフモデルにより明らかにした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。