

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 安藤 祐資

論 文 題 目


Cumulative incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B who achieved sustained disappearance of viremia by nucleos(t)ide analog treatment

(核酸アナログ治療によりウイルスが持続的に陰性化した慢性 B 型肝炎患者における肝細胞癌の累積発生率と発生リスク因子の検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳野正人 


名古屋大学教授

委員

小寺泰弘 

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

指導教授

藤 成 克 弘 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、核酸アナログ治療によりウイルスが持続的に陰性化した慢性 B 型肝炎患者における、肝細胞癌の累積発生率と発癌リスク因子の検討を行った。HBV DNA が持続的に陰性化した患者からも、肝細胞癌は比較的高頻度で発生した。(HBV DNA 陰性化後 1 年 0%、3 年 7.8%、5 年 11.1%) また HBV DNA 陰性化時点での高齢・肝硬変・血清 HB コア関連抗原(HBcrAg)高値が、独立した発癌のリスク因子であり、HBV DNA 陰性化を達成しても、これらのリスク因子を有する患者においては、持続的な肝細胞癌のサーベイランスを行うことが重要であると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1.本研究では、14 人がラミブジン、18 人がラミブジン+アデフォビル、90 人がエンテカビル、6 人がエンテカビル+アデフォビル、5 人がテノフォビルを内服していた。13 人の患者(11 人がエンテカビル、1 人がラミブジン、1 人がラミブジン+アデフォビルを内服)に肝細胞癌が発症したが、累積発症率は、集団間で有意差を認めなかった。(P=0.838) 多くの研究では、肝硬変の有無によらず、核酸アナログ間で肝細胞癌の抑制効果に明らかな差はないと報告されている。

2.核酸アナログ製剤は、強力な HBV DNA 増殖抑制作用を有し、高率に血中 HBV DNA を陰性化させる。そして肝炎の鎮静化・線維化の改善をもたらし、肝細胞癌発生リスクを減らすと考えられる。一方多くの研究において、肝硬変は核酸アナログ内服中の発癌リスク因子であることが報告されている。肝硬変ではテロメアの短縮により、肝細胞再生予備能の低下や染色体の不安定性が引き起こされる。また、活性化した星細胞からのサイトカイン分泌の変化や免疫細胞からの炎症シグナルの変化により、腫瘍の増殖が促進されると考えられている。

3.本研究では、HBV 単独感染の患者のみを対象とした。多変量解析にて、HBV 関連マーカー以外で、高齢・肝硬変が発癌に関する有意な独立因子として抽出された。(飲酒・脂肪肝は発癌群と非発癌群で有意差を認めなかった。)そして、高齢・肝硬変・HBcrAg 高値のいずれのリスク因子も持たない患者群に、肝細胞癌は発症しなかった。

4.HBc 抗原、HBe 抗原、p22cr 抗原は、149 個のアミノ酸配列を共有している。これらの 3 つの抗原構成蛋白を同定するために、同じモノクローナル抗体が使用される。界面活性剤を主成分とする検体処理液で検体を前処理し、HBcrAg を露出させ、同時に共存する HBcrAg に対する抗体を失活させる。抗 HBcrAg 抗体とアルカリホスファターゼ標識抗体により、HBcrAg をサンドウィッチした免疫複合体を形成させ、標識された酵素と化学発光基質の反応による発光強度を測定する。

本研究は、核酸アナログ内服後 HBV DNA が持続的に陰性化した患者における発癌のリスク因子を同定する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	安藤 祐資
試験担当者	主査	柳野 正人	副査 ₁	小寺 泰弘
	副査 ₂	木村 宏	指導教授	藤田 克三
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 核酸アナログの種類による肝細胞癌の発生率の差について 2. 肝硬変がリスク因子となった理由 3. 発癌症例においてウイルス以外が原因の可能性 4. HBcrAg (HBコア関連抗原) の測定法について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				