

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名 南 達也

本研究は根治的に経皮的局所療法を施行した B 型肝炎関連肝細胞癌 (B 型肝炎癌)、C 型肝炎関連肝細胞癌 (C 型肝炎癌) の、この 20 年間での予後の推移を、それぞれの抗ウイルス療法の効果および施行状況に焦点をあてて、比較検討し、さらに、抗ウイルス療法による再発抑制効果、予後改善効果について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 初回治療施行年代別に 3 つのコホートに分けた検討では、患者背景としては、時代がすすむにつれ、B 型肝炎癌、C 型肝炎癌ともに、高齢化しており、その傾向は C 型肝炎癌でより顕著であることが示されている。抗ウイルス療法を施行した患者は B 型肝炎癌では、増加しているが、C 型肝炎では 13%程度と低率なままで、かつその効果は低いものであった、この抗ウイルス療法の効果と実現可能性の違いが、予後の推移の差になったと推察されている。すなわち、B 型肝炎癌の予後は、多変量解析においてコホート 1 に対するコホート 3 の死亡リスクは 0.30 (95%信頼区間 : 0.16-0.58,  $P < 0.001$ ) と、時代がすすむにつれ予後の著明な改善が示された。一方、C 型肝炎癌では、多変量解析においてコホート 1 に対するコホート 3 の死亡リスクは 0.75 (0.61-0.93,  $P = 0.01$ ) と、時代がすすむことによる予後の改善は軽度にとどまっていた。
2. 核酸アナログ投与群と非投与群で B 型肝炎癌の予後を比較すると、多変量解析で、核酸アナログ非投与群に対する発癌前核酸アナログ投与群の死亡リスクは 0.20 (95%信頼区間 : 0.07-0.57,  $p = 0.003$ )、発癌後核酸アナログ投与群の死亡リスクは 0.37 (95%信頼区間 : 0.22-0.64,  $p < 0.001$ ) と、核酸アナログ使用によ

り予後は著明に改善することが示されている。

3. 再発についての検討がなされたが、本研究では、核酸アナログ投与により、初回の再発抑制効果は認められなかった。核酸アナログによる予後改善効果は、肝機能温存によるものと推察されている。2回目3回目の再発抑制効果については、統計学的正確性のある検定方法を模索中であり、核酸アナログによる再発抑制効果がないと結論付けるものではない。
4. C型肝癌はインターフェロン療法により持続的ウイルス学的著効が得られた場合には、予後が改善される傾向が認められたが、発癌後インターフェロン療法により持続的ウイルス学的著効が得られたのは7%と少ない。C型肝炎に対するインターフェロンを用いない安全で効果の高いレジユメが期待されるが、実際に次々と開発されており、C型肝炎に対するウイルス学的効果、耐用性、予後改善効果などについては今後の課題であると考察されている。一方で、高齢化が著明であり、非肝関連死の割合が20%程度と多い。その内訳は感染症が最も多く、その次に他臓器癌が多い。併存疾患への対応とその予後との兼ね合いを考慮したC型肝炎への治療介入の検討も重要となるという考察がなされている。

以上、本論文はB型肝炎・C型肝炎を背景とする肝細胞癌に対する抗ウイルス療法と予後改善効果に関する検討を行い、核酸アナログ製剤によるB型肝炎の予後改善効果を明らかにした。C型肝炎に対する抗ウイルス療法の問題点、今後の展望も示されており、学位の授与に値するものと考えられる。