

様式 1

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	長谷川 国大
論文担当者	主査 辻村 亨
	副査 竹村 基彦
	副査 小山 英則
学位論文名	Proposed model for the prediction of intrahepatic covalently closed circular DNA level in patients with chronic hepatitis B (B型慢性肝疾患における肝内cccDNA量予測式についての検討)
論文審査の結果の要旨	
<p>B型慢性肝炎において、肝内cccDNA量は、抗ウイルス療法の治療効果や発がんリスクの重要な予測因子になっている。血中のHBコア関連抗原(HBcrAg)量やHBs抗原(HBsAg)量は、肝内cccDNA量に相関すると報告されているが、治療による修飾やHBsAg陰性例でもcccDNA検出例が存在するなど、両者に乖離がみられる。また、cccDNA量の測定には、肝生検や外科的切除による組織学的試料が必要であり、患者に侵襲をもたらす。本研究の目的は、血液生化学的所見(B型肝炎ウイルスマーカーを含む)を用いて非侵襲的にcccDNA量の予測式を確立することである。2008年10月～2016年4月、同意をもとにcccDNA量を測定するための組織学的試料を採取した126例(年齢：54歳(26-76歳)、男/女：80/48)を対象とした。核酸アナログ製剤ナイーブ症例57例(T cohort)においてcccDNA量と相関する因子を分析して予測式を作成し、核酸アナログ投与症例69例(V cohort)を用いて予測式の再現性を検証した。T cohortにおいて、cccDNA量と相関したのは、HBeAg量、HBcrAg量、Log10(HBsAg量)、および空腹時血糖(FBS)であった。統計学的解析により、$cccDNA \text{ 量} = 3.1686 - (0.0148 \times FBS) + (0.1982 \times HBcrAg) + (0.0008168 \times HBeAg) + (0.1761 \times \log_{10}(HBsAg))$という予測式を作成し、FBS-cres scoreと命名した。T cohortにおいて、FBS-cres scoreとcccDNA量とは強い相関を示し(p<0.0001、r=0.81)、V cohortにおいても両者に強い相関を認めた(p<0.0001、r=0.51)。肝細胞癌の担癌群と非担癌群に分けて、FBS-cres scoreとcccDNA量との相関を検討したところ、非担癌群75例ではr=0.72(p<0.0001)、担癌群51例ではr=0.64(p<0.0001)であり、ともに両者に強い相関を認めた。Fib-4 indexの中央値1.653を用いて低値群と高値群に分けて同様に検討したところ、FIB4低値群ではr=0.71(p<0.0001)、高値群ではr=0.61(p<0.0001)であり、ともに両者に強い相関を認めた。</p> <p>本研究により、B型慢性肝炎において、治療法や肝細胞癌の有無や線維化の程度などに関わらず、肝内cccDNA量を血液生化学的所見からの確に予測できるFBS-cres scoreが確立された。このFBS-cres scoreは、B型慢性肝炎における抗ウイルス療法の治療効果や発癌リスクの予測など様々な臨床応用が期待されるものであり、学位授与に値すると判断した。</p>	