

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

A novel formula used for predicting hepatocellular carcinoma after the achievement of sustained virologic response by direct-acting antivirals in patients with chronic hepatitis C

C型慢性肝炎患者における直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス学的著効達成後の肝細胞癌の予測に用いられる新しい計算式

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 吉田 祐士

PLOS ONE 第 18 卷 第 9 号 (2023) 掲載

DOI 10.1371/journal.pone.0292019

C型慢性肝炎は肝発癌のリスクとなる。近年C型慢性肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antivirals: DAA) を用いたインターフェロンフリー療法が世界中で承認されている。DAA 治療の進歩により、治療期間の短縮や安全性の向上だけでなく、高齢や慢性腎臓病などの患者状態に関係なく、ウイルス学的著効 (sustained virologic response: SVR) 率の劇的な上昇を可能にしてきた。一方で SVR 獲得後の肝発癌は報告されており、SVR 後の患者数が著増する中で SVR 後肝発癌におけるスクリーニング法はより重要になる。我々が以前報告した C 型慢性肝炎患者の肝線維化を予測する new formula score が SVR 後肝発癌の予測にどのように寄与するかを検証することを本研究の目的とした。

2014 年以降に日本医科大学千葉北総病院で C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対して DAA 治療後 SVR12 判定が可能であった 299 症例を対象とした。肝線維化予測モデルとして FibroScan の結果を基に作成した new formula score ( $-6.154 + 1.166 \times \ln \text{type IV collagen 7S} + 0.526 \times \ln \text{hyaluronic acid} + 1.069 \times \text{WFA} + \text{Mac-2 BP}$ ) を用いた。DAA 治療後、すべての患者は腹部超音波検査、腹部造影 CT 検査、腹部造影 MRI 検査のいずれかを少なくとも年に 2 回受けた。

累積肝発癌率は SVR 後 1、2、3、4、5 年でそれぞれ 4.3%、7.5%、9.7%、10.7%、12.5% であった。肝細胞癌の既往症例の累積肝発癌率は既往のない症例に比して有意に高値であった ( $p = 2.52 \times 10^{-26}$ )。SVR 後の肝発癌に関連する因子の多変量解析では、HCC の治療歴 ( $p = 4.72 \times 10^{-8}$ )、 $\gamma$  GTP ( $p = 1.0 \times 10^{-2}$ )、new formula score ( $p = 4.9 \times 10^{-2}$ )、ALBI ( $p = 4.0 \times 10^{-2}$ ) が独立因子として抽出された。新規肝発癌の解析の結果、new formula score の肝発癌に関連する至適 cut off 値は ROC 解析で -0.214 となった。そこで new formula score -0.214 で層別化して新規累積肝発癌率を比較したところ、new formula score が -0.214 未満の症例で 1、2、3、4、5 年においてそれぞれ 0%、0.6%、0.6%、2.2%、4.8% であるのに対し、new formula score が -0.214 以上の症例においては、1、2、3、4、5 年でそれぞれ 5.4%、10.8%、15.3%、15.3%、15.3% であり有意に高かった (Log-rank test;  $p = 2.12 \times 10^{-4}$ )。

第二次審査では、SVR 後でもアルコール摂取量が多い患者では、スコアが低く線維化が弱い場合でも発癌を認めやすいという理解であるがそのメカニズムは、肝細胞癌治療歴がない患者では、FIB-4 index、APRI が SVR 達成後の肝発癌の独立した因子としてはない理由、インターフェロン治療後 SVR、DAA 治療によって SVR が得られた症例で肝発癌率に違いは、経時的な肝線維化の推移はどうであったか、SVR 後の肝発癌に  $\gamma$ GTP 高値の関連に対する考察等の質問が行われたが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献学的考察からの的確な回答が得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

本研究では、肝線維化予測モデルである new formula score は -0.214 以上の症例において SVR 後肝発癌率が有意に高いことを明らかにし、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。