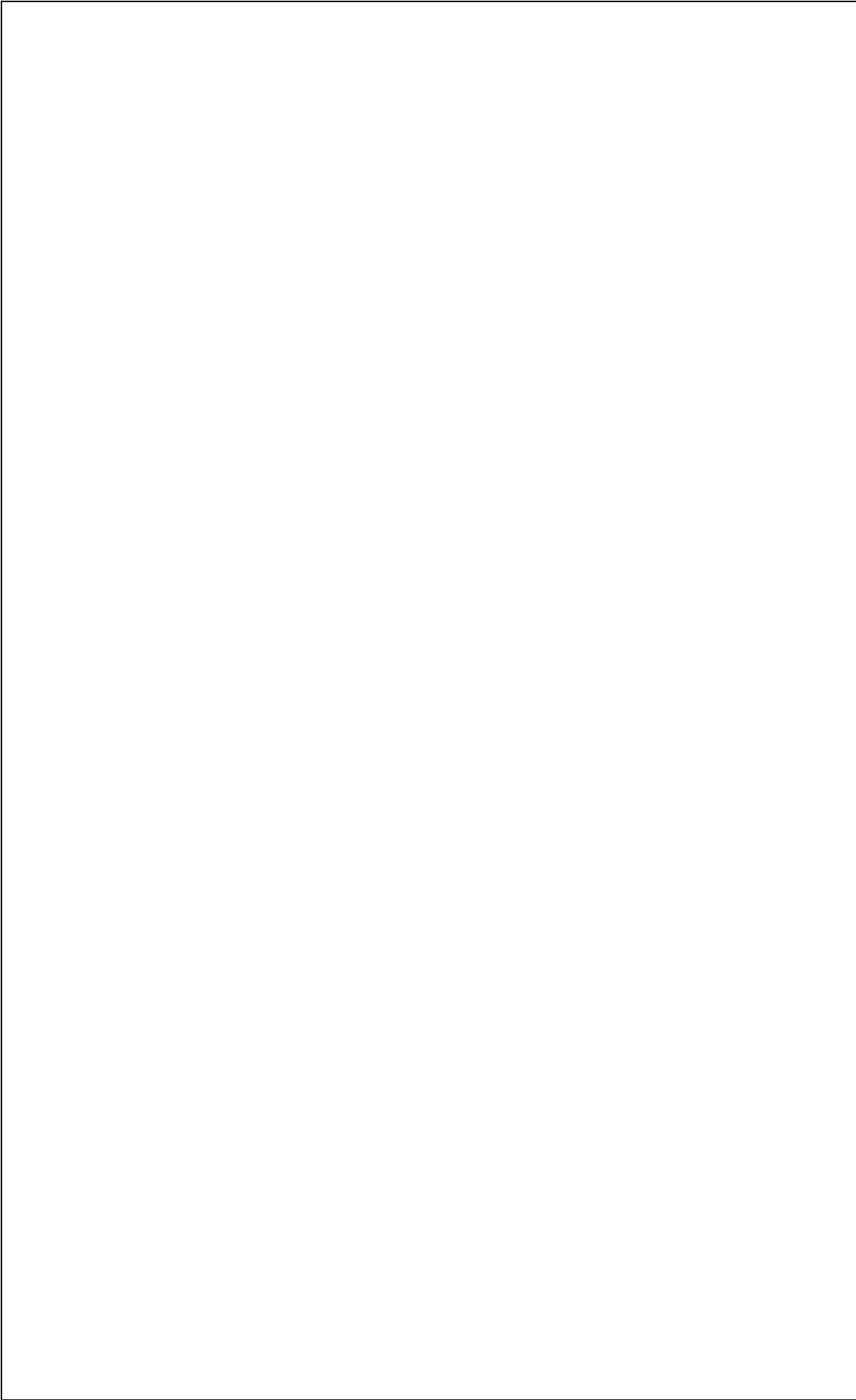


京都大学	博士（医学）	氏 名	池田 一毅
論文題目	Antibody to Hepatitis B Core Antigen and Risk for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study (B 型肝炎ウイルス Core 抗体と C 型肝炎肝発癌のリスクについての前向き研究)		
(論文内容の要旨)			
C 型慢性肝疾患患者では健常者に比して B 型肝炎ウイルス(HBV)の Core 抗原に対する抗体(HBc 抗体)陽性率が高く、かつ慢性肝炎、肝硬変、肝癌と病態がすすむにつれ、その陽性率が高くなることが疫学的に示されている。この HBc 抗体は HBV の潜伏感染の血清学的な指標となっているため、C 型慢性肝疾患からの肝発癌における HBV の関与が示唆される。そこで本研究は、C 型慢性肝疾患患者の肝発癌において HBc 抗体陽性が発癌の危険因子となっているかどうかを明らかにすることを目的とした。 1995 年から 2005 年の期間、京都大学、および 14 の関連地域中核病院の計 872 名の C 型慢性肝疾患症例(597 名の慢性肝炎、275 名の肝硬変)を前向きに観察し HBc 抗体の有無と肝発癌の相関についての解析を行った。1995 年、調査開始時の C 型慢性肝炎群、C 型肝硬変群の両群において HBc 抗体の有無で、患者背景(性別、年齢、飲酒習慣、喫煙習慣、血液検査結果)に有意な差は認められなかった。872 名の対象中、経過を追跡可能であった 846 名の中で 237 名に肝発癌が観察された。肝発癌もしくは他因死等なく観察し得た患者の平均観察期間は、慢性肝炎群 9.5 年、肝硬変群 9.7 年であった。慢性肝炎群 576 名中 94 名の肝発癌がみられたが、単変量解析では、男性、年齢(64 歳以上)、喫煙の 3 項目が肝発癌の危険因子であることがわかった。また、肝硬変群では、270 名中 143 名の肝発癌がみられ、男性、HBc 抗体陽性であることが有意な危険因子であることが示された。性別、年齢、飲酒習慣、喫煙習慣、HBc 抗体の有無、インターフェロン療法の効果をパラメーターとした多変量解析からは、慢性肝炎群では、男性、加齢、喫煙習慣とともに、インターフェロン療法に無反応であることが肝発癌の危険因子であることが判明した。これに対して肝硬変群では、HBc 抗体陽性であることが唯一の危険因子であるが示された。 次に、C 型肝炎ウイルスに対するインターフェロン療法により C 型肝炎ウイルスが消失した臨床的治癒群、一時的にウイルスの消失が観察された群、無効群、における HBc 抗体の有無と肝発癌の関係の検討を行った。慢性肝炎群 224 名に対してインターフェロン治療が施行されたが、インターフェロン無効群 132 名では、HBc 抗体の有無で肝発癌頻度に差異は認めなかった。これに対して、インターフェロン治療により C 型肝炎ウイルスを排除できた群、および一時的にウイルスの消失が観察された群では、HBc 抗体陰性例からの肝発癌は認めなかったのに対して、HBc 抗体陽性者では C 型肝炎ウイルス排除を達成した 19 例中 1 例、一時的にウイルス消失を認めた 18 例中 3 例でインターフェロン治療後に肝発癌を認めた。 以上の結果より、HBV の潜伏感染のマーカーである HBc 抗体陽性であることは、C 型慢性肝疾患患者からの肝発癌の危険因子であることが示唆された。			

(論文審査の結果の要旨) C 型慢性肝疾患症例からの肝発癌に B 型肝炎ウイルスの潜伏感染が関与している可能性が示唆されているが これまで前向き研究は存在しなかった。 申請者らは、872 名の C 型慢性肝疾患症例(597 名の慢性肝炎、275 名の肝硬変)を 1995 年から 2005 年までの 10 年間、前向きに観察し、B 型肝炎ウイルスの潜伏感染の血清学的指標である HBc 抗体の有無と肝癌発生との相関についての検討を行なった。 追跡可能であった 846 名のうち、慢性肝炎群では 576 名中 94 名、肝硬変群では 270 名中 143 名に観察期間内で肝発癌がみられた。性別、年齢、飲酒習慣、喫煙習慣、HBc 抗体の有無、インターフェロン療法の効果をパラメーターとした多変量解析から、慢性肝炎群では 男性、加齢、喫煙習慣、インターフェロン療法に無反応であること、肝硬変群では、唯一、HBc 抗体陽性であることが 肝発癌危険因子であることが示された。 また インターフェロン療法により C 型肝炎ウイルスが完全あるいは一時的に消失した症例中、HBc 抗体陰性群からの肝癌発生は認めなかったが、HBc 抗体陽性群では 低頻度ながらもインターフェロン療法後の肝発癌が観察された。 以上より、C 型慢性肝疾患症例の肝発癌には B 型肝炎ウイルスの潜伏感染が関与している可能性を支持する結果が本研究により示された。
以上の研究は C 型慢性肝疾患症例の肝発癌の解明に貢献し消化器内科学の発展に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 8 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。



要旨公開可能日： 年 月 日 以降