



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	DAAs治療によるHCV排除が肝病変及び肝外病変に与える影響についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	得地, 祐匡
Description	配架番号 : 2773
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15455号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89997">https://hdl.handle.net/2115/89997</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	TOKUCHI_Yoshimasa_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名 得地 祐匡

主査      教授 平野 聡  
審査担当者 副査      教授 本間 明宏  
副査      教授 高橋 誠

### 学 位 論 文 題 名

DAAs 治療による HCV 排除が肝病変及び肝外病変に与える影響についての検討  
(Study of the impact of HCV elimination by DAAs treatment on hepatic and  
extrahepatic disease)

本研究は、DAAs 治療による C 型肝炎ウイルス(HCV)排除後の肝病変および肝外病変の変化について、特に腎機能、骨格筋量、肝脂肪化及び脂質代謝異常に着目し、後方視的な検討を行ったものである。腎機能については C 型慢性肝疾患患者におけるシスタチン C による腎機能評価の有用性を、骨格筋量については遊離カルニチンとの相関やカルニチン製剤の新しい治療選択肢としての可能性を、肝脂肪化及び脂質代謝異常については DAAs 治療後の脂質代謝異常を伴った肝脂肪化の増悪の可能性を明らかにした。

審査にあたり、まず副査の高橋教授から、DAAs 治療前後の骨格筋量の変化率の比較における治療前の変化率の解釈について質問があり、申請者は治療前ではまだ変化が起きていないため変化率を 0 として治療後の骨格筋量の変化率と比較を行ったと回答した。またその回答に関連して主査である平野教授から、有意差検定の方法とその妥当性について質問があり、有意差検定については Mann-Whitney の U 検定を使用し、治療前の変化率を一定値とする比較については本検討の引用文献や骨格筋量の検討を行ったいくつかの既報で用いられている事を回答した。また、現在使用されている血清クレアチニン値による腎機能評価を使用した予後予測について、血清シスタチン C 値で評価し直した場合どの程度影響があるかとの質問があり、申請者は MELD スコアでクレアチニンが実際に overestimation されていると仮定したところ 1~2 点の変化に相当する可能性があり、肝移植待機順位に影響を及ぼすリスクがあると回答した。

続いて副査の本間教授より、シスタチン C を日常臨床で測定する際の注意点や普及しに

くい理由はあるかとの質問があり、申請者は現在シスタチン C の測定が、保険収載上は 3 か月に 1 度、尿素窒素またはクレアチニン値から腎機能低下が疑われた症例にのみ認められている点や、施設によっては外注検査となってしまうことから、クレアチニンに比べ結果を得るのに時間を要する点が挙げられると回答した。続いて、HCV 感染症例の他にシスタチン C による腎機能評価が有用となるのはどのような症例かとの質問があり、申請者は、シスタチン C による腎機能評価は軽度の腎機能の低下に対しての感度が高く、早期の糖尿病性腎症等の軽度腎機能低下症例における腎機能評価に有用であると回答した。

最後に主査の平野教授から、本研究の *overestimation* について、*eGFRcre* が *eGFRcys* と比較して 20%以上高値であった場合と定義した理由について質問があり、申請者は慢性肝疾患患者における *eGFRcre* の *overestimation* についての引用文献内での定義を採用しており、20%以上とした理由については引用文献内でも詳細に明記されていないものの、一般的に 20%以上の腎機能変化と *CKD grade* の変化が生理的ではない有意な腎機能変化を表す事と関係した可能性がある旨を回答した。つづいて、シスタチン C は性差の少ないバイオマーカーとされているが、推定糸球体濾過量の換算式上は女性の場合補正を行う必要がある理由について質問があり、申請者はシスタチン C 値がステロイドの影響を受ける事が報告されている事から、ステロイドホルモンである性ホルモンによって誤差が生じる可能性があるかと回答した。また本研究で用いられたスピアマンの順位相関における相関係数の解釈について質問があり、申請者は本検討内ではほとんどの有意な相関を認めた 2 群の相関係数が 0.4 未満であり、0.2~0.4 を弱い正の相関、0.4 以上を正の相関があると判断したと回答した。また本研究内で DAAs 治療後に、骨格筋量が増加した事が報告された一方で、体重と BMI が変化していないという結果も報告しており、どのように解釈しているかとの質問があり、申請者は治療後の内臓脂肪量の変化が関与している可能性があり、今後 BIA 法等で治療後の内臓脂肪量の変化についても十分に検討を行う必要があると回答した。さらに、DAAs 治療後に脂肪肝や脂質異常症の増悪を認めた事が報告されたが、この結果を受けて DAAs 治療に慎重となる必要があるかとの質問があり、申請者は HCV 感染自体が心血管疾患の独立した強いリスクファクターであり、DAAs 治療による HCV 排除が心血管疾患のリスクを有意に低下させる事については多数の既報があるため、本研究では DAAs 治療後も心血管疾患のリスクが高い症例が少数存在しており、そのような症例を見出し、慎重なフォローを行う事が重要である事を提言していると回答した。

本論文は、DAAs 治療によるウイルス排除後のシスタチン C による腎機能評価の有用性、骨格筋量は遊離カルニチンとの関連、DAAs 治療後の脂質代謝異常を伴った肝脂肪化について明らかにしたものであり、今後もさらなる研究の進展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。