



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 本邦でのB型肝炎患者におけるD型肝炎ウイルス共感染頻度に関する後方視的検討 [論文内容及び審査の要旨]                                                     |
| Author(s)           | 佐々木, 貴志                                                                                                 |
| Description         | 配架番号 : 2900                                                                                             |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第16408号                                                                                                |
| Issue Date          | 2025-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/95400">https://hdl.handle.net/2115/95400</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    | SASAKI_Takashi_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   佐々木   貴志

主査      教授   本間   明宏  
審査担当者   副査   教授   平野   聡  
副査      教授   古元   重和

## 学 位 論 文 題 名

本邦での B 型肝炎患者における D 型肝炎ウイルス共感染頻度に関する後方視的検討  
(The Prevalence and Characteristics of Hepatitis Delta Virus Infection in Japanese Patients with HBV Infection)

本研究は、日本における B 型肝炎ウイルス（HBV）感染者における D 型肝炎ウイルス（HDV）感染の有病率と臨床的特徴を明らかにすることを目的にしたものである。

北海道大学病院の HBV 患者 601 名を対象に HDV 抗体および HDV-RNA を測定した結果、HDV 抗体陽性率は 1.7% で、うち 4 名が HDV-RNA 陽性であった。HDV 抗体陽性者では肝硬変の割合が高く、肝線維化の進行速度も HBV 単独感染者より有意に速かった。また、HIV 共感染率も高い傾向が示された。1989 年の全国調査と比較して HDV 抗体陽性率は低下しておらず、HIV 感染者の増加が影響している可能性が考えられた。本研究は単施設の後方視的研究であり、一般化には限界があるため、現在全国 25 施設で HBV および HIV 感染者を対象とした多施設共同研究を進めていると申請者は発表した。

審査にあたり、副査の古元教授より本研究において使用した HDV 抗体検査や HDV-RNA 測定検査の精度に関する質問があった。申請者は抗体検査の感度や特異度はともに 98% 程度と精度の高い検査キットを用いたと回答した。また、HDV-RNA 検査キットに感度や特異度の記載はなかったが、測定できるウイルスコピー数が  $1.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^8$  コピー/mL まで測定できるキットを用いており、低濃度のウイルス量でも測定できるキットを使用したと回答した。次にどのような HBV 患者をスクリーニングの対象にするべきかという質問があった。申請者は、最終的には全ての HB s 抗原陽性者に対してスクリーニングをするべきと考えるが、まずは段階的に肝硬変や肝臓といった肝障害が進行した症例に対して行うべきであると回答した。上記の回答に対して、肝臓まで進行した患者に対してスクリーニングを行っても、治療ができないならばスクリーニングする意義は乏しいのではないかという質問があった。申請者は、HDV による肝臓患者に HDV に対する治療を行ったという報告はないため明言はできないが、肝臓まで進行していたとしても、HDV をコントロールすることで癌の再発やその予後改善に影響を与える可能性もあり、スクリーニングをする意義はあると回答した。

副査の平野教授より、プロペンシティスコアマッチングで1対3に割り付けを行った理由について質問があった。申請者は、既存の研究で報告されている肝線維化に関連する因子を考慮し、さまざまな比率で割り付けを試みた。その結果、どの比率でもHDV抗体陽性者では陰性者に比べてFIB-4 indexの平均変化量は有意に高い結果が得られた。しかし、本研究ではHDV抗体陽性者が10名と少なく、できるだけ多くの症例を活用する必要があり、陰性例の数を十分に確保できる1対3の割り付けが最適であると判断したと回答した。次に、HDVの感染率に地域差があるのはなぜかという質問があった。申請者は日本では沖縄や上五島、世界ではモンゴルやイタリアなど、比較的閉鎖的な地域では一度HDV感染が持ち込まれると感染が拡大しやすく、有病率が高くなる傾向があると回答した。また、最近ヨーロッパではHDV感染が拡大しているが、ウクライナ戦争に伴う大量の輸血や、流行地域からの移民の増加が影響している可能性があるかと答えた。また、肝の線維化はHBV感染のみでも生じるため、たまたま肝の線維化が進行しているHBV患者にHDV感染が生じていただけで、HDVによる肝の線維化と言い切れるのかという質問があった。申請者は、HDVは複製する過程においてHDV抗原がHBVのメッセンジャーRNAの放出を抑制し、HBVの複製を抑制しながらHDV自身の複製を行っていくという特徴があるので、一般的には肝の線維化や病態進展はHDVによるものと考えられると回答した。

主査の本間教授より今回の研究結果から現在日本にどの程度HDV患者がいると見積もることができるか、という質問があった。申請者は、今回の結果から現在日本に約4-5万人いると推定されると回答した。次に、現在日本のHBVのガイドラインにHDVについての記載がされていないのは、日本でのHDVは臨床において困っていないからではないかという質問があった。申請者は、本研究においての主治医のカルテを拝見すると核酸アナログ治療によりHBVがコントロールできているにも関わらず、若年で肝硬変や肝癌が発症し、治療やそのコントロールに難渋している記載があった。そのため肝炎コントロールにおいて、日本でもHDVは臨床で大切であると回答した。また、日本では治療薬を使用できない中でHDVのスクリーニングを行うことは臨床上的どのようなメリットがあるのかという質問があった。申請者は、治療薬が日本で使用できない中でスクリーニングは、HDVのコントロールという意味での意義は現在大きくはないかもしれないが、HDV感染患者であるとわかることで、通院間隔を短くして定期的な血液検査や画像検査の回数を多くすることで、早期に肝硬変や肝癌へのアプローチができるという点で臨床上的大きな意義があると回答した。

審査員一同は、学位論文、質疑を通し、研究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定した。