

## 審査の結果の要旨

氏名：森口尚史

本論文は、C型肝炎（Hepatitis C virus: HCV）のインターフェロン（Interferon: IFN）療法に抵抗性を示し、特に日本人で多く見られるHCV-1b型かつ高ウイルス量の患者に対して、PEG IFN+RBV療法をはじめとするIFNベースの治療をどのように行うべきかを定量的に示した決断分析学研究である。

HCV-1b型かつ高ウイルス量の患者のウイルス学的持続寛解（Sustained Virologic Response: SVR）率は通常またはPEG化されたIFN+リバビリン（Ribavirin: RBV）併用療法で治療可能な時代を迎え、IFN単独療法時代に比べて劇的に改善されたとはいえ、50%未満である。またPEG IFN+RBVでは20%程度が副作用により治療中止に至り、更に非常に高額な医療である。したがって個々のHCV-1b型かつ高ウイルス量の患者に対してどのようにPEG IFN+RBVをはじめとするIFNベースの治療を適切に行うかを定量的に示すことが臨床医学上で大きな課題とされている。一方、現在、HCV-1b型に対するIFN治療効果（SVR率）はウイルス側因子ではHCV RNA（ウイルス）量とNS5AのIFN感受性決定領域（Interferon Sensitivity Determining Region: ISDR）のアミノ酸変異数から治療前に推測できることが報告されている。

そこで本論文では、上記のような臨床研究の成果を用いたマルコフ決断分析モデルが新たに作成され、特にFibrosis因子で線維化が強いF3のHCV-1b患者「(HCV-1b (F3))」患者に対する最適治療の探索が試みられた。

まず、第1章ではHCV-1b (F3)患者に対するIFN単独療法のケースにおけるISDR変異を利用したマルコフ決断分析モデルが構築され、彼らに対する最適治療戦略が検討された。そのモデルを用いた分析の結果、IFN単独療法を行う際における判断の重要な因子は「患者のQOLスコア」、「IFN単独療法後非著効（Non Response: NR）の場合の肝疾患進行率」、「IFN単独療法後のSVR率」の3つであることが示された。そして、QALYs（QALYs: Quality Adjusted Life Years; 患者QOLで調整された生存年）を最大化する観点で患者全員にIFN単独療法を行うことが最良とされるための条件が定量的に示されている。

次に、第2章では、現在の標準治療である通常またはPEG化されたIFN+RBV併用療法のケースにおいてもIFN単独療法のケースにおけるISDR学説の有効性

がメタアナリシスによって再検討された。そして、その結果が踏まえられて第 1 章で構築された IFN 単独療法分析モデルの現在の標準治療への適用可能性が検討された。その結果、40 歳の HCV-1b (F3) 患者に対しては、身体状況が禁忌条項に該当しない限り PEG IFN $\alpha$ -2b 1.5  $\mu$ g/kg + RBV での治療を 48 週間を終点として開始することが現時点では最適な治療戦略となるという結論が導かれた。

最後に、第 3 章では本研究の到達点と今後の課題が示された。最近、日本では 50 歳台後半から 60 歳の HCV-1b (F3) 患者が多くなっているため、特に、この年代における PEG IFN+RBV 併用療法での最適治療戦略を導く必要があることが今後の課題としてあげられた。この点については、徐々に 50 歳及び 60 歳でのデータが集積されつつあり、その都度、集積されるデータを本研究における分析モデルに逐次代入することにより、HCV-1b (F3) 患者に対する最適治療戦略を構築するための有力な参照情報を示すことができると考察されている。

以上、本論文で示された ISDR 変異を考慮した診断と治療を統合した疾病管理 (Disease management) 分析モデル概念は、非常に独創性に富み、今後の医学および医療における幅広い分野で応用可能であると思われる。

よって本論文は博士 (学術) の学位請求論文として合格と認められる。