

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

C型肝炎合併肝細胞癌根治後にSVRを得る意義についての検討

研究分担者 勝島 慎二 国立病院機構京都医療センター 消化器内科・診療部長

A . 研究目的

IFN-free治療の登場でC型肝炎合併肝細胞癌症例でも癌根治後の抗ウイルス療法導入可能例は増加した。少数のMeta-analysisやRCT解析によってSVRを得ると生存率が改善すると報告されているが、RCTの性格上、対象症例数は少ない。観察研究では多数症例の解析が可能であるが、SVR群と対象群間の背景因子に差があることが多く、結果の解釈には注意を要する。バイアスを減らすために傾向スコア（Propensity Score、以下PS）を用いて両群から症例をマッチペアとして抽出し、マッチペア間で検討（傾向スコアマッチング法）する報告もあるが、全体を解析することはできず、解析対象例は少なくなる。われわれは傾向スコアの逆数を用いて全症例にそれぞれ個別の重み付けを行い、バイアスを補正するInverse Probability of Treatment Weighting（IPTW）法を用いて当院で経験した全症例を解析し、SVRの意義を検討したので報告する。

B . 研究方法

対象は2002年1月から2015年6月までに当院で初発肝細胞癌を切除あるいはablationで根治したC型肝炎全213症例。根治後半年以内の再発5例は除外し、根治後半年以内に抗ウイルス療法を開始してSVRを得た60例をSVR群、それら以外の148例を対照群とした。

SVR群と対照群の背景因子はWilcoxon検定あるいはカイ2乗検定で検討した。両群の肝疾患関連死亡率をKaplan-Meier法で算出し、Cox比例ハザードモデルで寄与する因子

を検討した。

肝疾患関連死亡は肝癌死、肝不全死、静脈瘤出血死、非代償性肝硬変における脳出血死および感染症死と定義した。

C . 研究結果

SVR群ではIFN-based治療46例、IFN-free治療12例の他、根治後1年以内のHCVRNA自然消失例2例を含んでいた。対照群では33例にIFN-based治療、5例にIFN-free治療が導入されたが、NRであった。対照群の中で根治後半年以上経過してから抗ウイルス療法を開始し、SVR、継続中、あるいは終了経過観察中の24例は抗ウイルス療法開始時点で、また肝移植例1例は移植時点で、それぞれ打ち切りとした。

両群間の背景因子を表1に示す。両群間には年齢、性別、身長、体重、血清アルブミン値、Child-Pugh ScoreとIFN導入例数に有意差があり、これらに肝癌治療法（切除あるいはablation）と肝癌根治4-8週後AFP値を加えてロジスティック回帰分析で傾向スコアを算出した。傾向スコアによるROC曲線（図1）のAUCは84.4%であり、選択した変数からなるモデルのあてはまりは良好と考え、この傾向スコアから全症例の個々の重み付けを計算した。実際にはSVR群において傾向スコア（PS）が0.7の症例は $1/PS = 1.43$ と重み付けは1.43であるが、対照群で傾向スコア（PS）が0.7の症例は $1/(1 - PS) = 1/0.3 = 3.33$ と重み付けは3.33となる（図2）。図2の縦軸の密度は、ある値の傾向スコアの症例数の分布比である。

表1. 症例背景

	SVR群	対照群
症例数	60	148
年齢 (歳)	67 (45 - 84)	72 (46 - 88)
男性	45 (75%)	80 (54%)
身長 (cm)	162.7 (140 - 181)	157.5 (120 - 175)
体重 (Kg)	58.9 (41 - 96)	54.8 (30 - 98)
T.Bil (mg/dL)	0.9 (0.3 - 2.3)	0.9 (0.3 - 2.9)
Alb (g/dL)	3.9 (1.6 - 4.9)	3.8 (2.3 - 4.8)
PT (%)	81 (55 - 125)	80 (39 - 119)
Hgb (g/dL)	13.3 (9.2 - 17.2)	12.7 (7.7 - 18.2)
Plt (x10 ⁴ /μL)	11.5 (3.3 - 22.5)	12.8 (2.2 - 28.0)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	69.7 (14 - 115)	71.2 (7 - 197)
肝予備能		
慢性肝炎	20 (33%)	47 (32%)
代償性肝硬変	37 (62%)	84 (57%)
非代償性肝硬変	3 (5%)	17 (12%)
Child-Pugh > 5	16 (27%)	62 (42%)
FIB-4 > 3.25	42 (70%)	120 (81%)
腫瘍因子		
T1/T2/T3	25 / 24 / 11	61 / 69 / 18
早期腫瘍感染あり	55 (92%)	125 (85%)
AFP > 10ng/ml	38 (63%)	96 (65%)
PIVKA2 > 40mAU/ml	27 (45%)	65 (44%)
治療因子		
肝臓外科切除あり	23 (38%)	37 (25%)
IFN導入あり	46 (77%)	33 (22%)
根治後AFP > 10ng/ml	21 (35%)	68 (46%)

*: p<0.05

図1. 傾向スコアのROC曲線

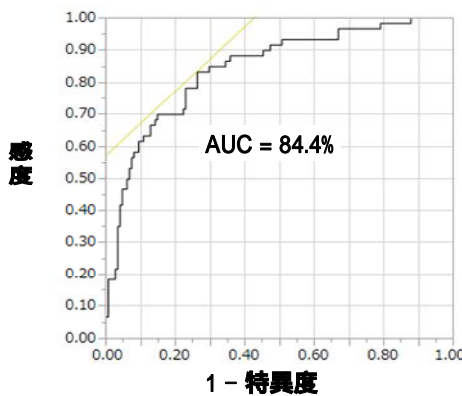
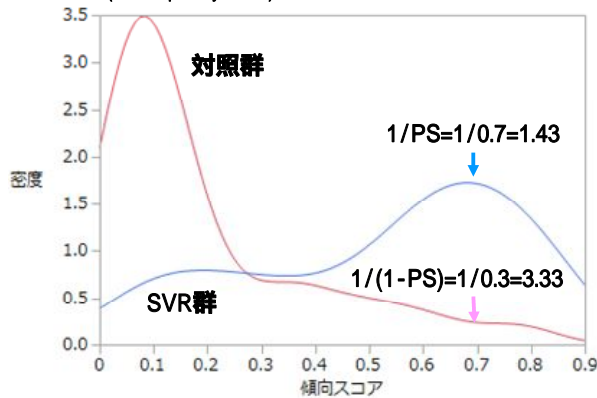


図2. IPTW法による重みづけ (PS=Propensity Score)



傾向スコアに基づいて両群から各々39例を抽出してマッチペア(傾向スコアマッチングコホート)とした。このマッチペアの背景因子を表2にしめす。全体比較(表1)で有意差のあった項目についてマッチペア間に有意差はなかったが、プロトロンビン時間と肝硬変の程度には有意差が見られた。いずれも

SVR群で肝予備能不良な傾向を示し、SVR群では生存率が対照群より良好と推定されることからこのマッチペアを採用した。

表2. 肝疾患関連死に關する因子Cox比例ハザードモデル(単変量解析)

	ハザード比	95%信頼区間 下限 - 上限	有意確率
SVR	0.171	0.068 - 0.428	0.001
T.Bil (mg/dL)	1.807	1.072 - 3.048	0.026
Alb (g/dL)	0.326	0.190 - 0.557	0.001
PT (%)	0.973	0.952 - 0.994	0.014
Plt (x10 ⁴ /μL)	0.930	0.881 - 0.981	0.007
肝硬変 (Ref. 慢性肝炎)			
代償性	3.188	1.498 - 6.786	0.003
非代償性	20.669	7.594 - 56.255	0.001
Child-Pugh > 5	2.484	1.499 - 4.116	0.001
FIB-4 > 3.25	3.852	1.541 - 9.627	0.004
AFP > 10ng/ml	1.701	0.950 - 3.049	0.074
根治後AFP > 10ng/ml	1.903	1.145 - 3.162	0.013
肝内再発(局所再発除く)	4.180	1.797 - 9.724	0.001

観察期間中央値はSVR群5.0年、対照群4.1年であった。肝疾患関連累積死亡率はSVR群で3年および5年0%、7年9.8%、対照群で3年12.2%、5年36.7%、7年46.8%と両群間に有意差があった(Log-rank test、p<0.01、図3)。肝疾患関連死亡に寄与する因子を単変量Cox比例ハザードモデルで検討するとSVR、肝予備能、AFP値、肝内再発などが有意であり(表3、p<0.05)。これらを多変量解析に投入するとSVR、肝硬変、肝内再発が独立して有意(p<0.05)に寄与する因子として抽出された(表4)。各症例にそれぞれ重み付けをしたIPTW法およびマッチング法のいずれのコホートでも同様の結果であった。

図3. 肝疾患関連累積死亡率

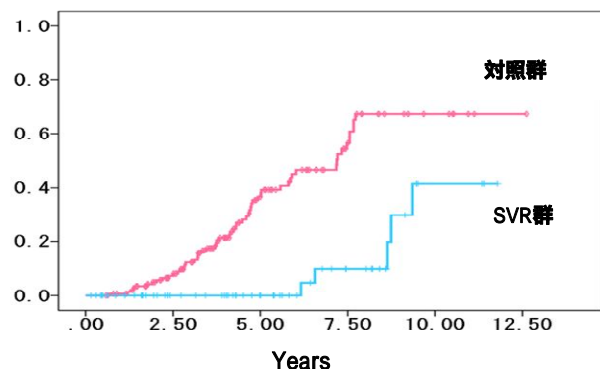


表3.

	Unweighted Cohort n = 208		IPTW n = 208		Matched-pairs n = 78	
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P
SVR	0.158	0.001	0.111	0.001	0.071	0.002
Cirrhosis (ref. C.H.)						
Compensated	3.285	0.002	3.484	0.002	13.953	0.005
Decompensated	20.056	0.001	21.734	0.001	50.490	0.003
AFP > 10 ng/ml	1.753	0.065	1.807	0.053	2.518	0.265
Recurrence (Intrahepatic distant recurrence)	3.140	0.009	3.806	0.004	8.661	0.044

IPTW, inverse probability of treatment weighting; SVR, sustained virological response; ref., reference; C.H., Chronic Hepatitis

D. 考察

肝癌根治後にSVRを得た例では生命予後が良好であることは文献的にも経験的にも知られている。しかしSVRが得られる例はIFN-based治療が可能な全身状態や肝予備能であり、IFN-based治療の間など一定期間は肝内再発がないなどのバイアスがある症例群であったことは否めない。今回の検討では肝予備能や肝内再発で補正してもSVRは肝疾患関連死亡を強く抑制することが明瞭であった。さらに傾向スコアを用いて背景因子をある程度均一化したIPTW法およびマッチング法のいずれのコホートでも同様の結果であったことから、肝癌根治後でも抗ウイルス療法を行い、SVRを得ると生命予後は改善すると考えられる。

観察研究で標準治療群と試験治療群を比較する場合、治療の選択に影響する因子を用いて治療割り当ての確率である傾向スコアを算出し、ほぼ同じ傾向スコアの症例を両群から抽出し、疑似的にRCTのように解析するのが傾向スコアマッチング法であり、多くの論文で採用されている。しかしこの方法では原理的に解析対象例は全症例より少なくなり、統計学的検出力は低下する(エラー)。さらに症例数の少ない群にあわせてマッチングが行われるので、その解析結果を母集団全体に適用してよいのかという問題点があ

る。これに対してIPTW法は全症例に各々異なる重み付けを行ってバイアスを補正し、全体を解析に組み込むことが可能であり、最近注目されている。

今回の解析は観察研究であり、SVR群と対照群の間には多変量解析で補正できる肝予備能や肝内再発以外のさまざまなバイアスがある。RCTのような二群間の均等性は得られないが、IPTW法や傾向スコアマッチング法を用いることで、バイアスを少なくし、より解析の信頼性を高められたと考えられる。

IFN-free治療はIFN-based治療に比べて適応が広く、治療期間も短く、SVR達成率が高いために、肝癌根治後症例においてもSVR例は増加すると考えられる。同じ肝癌根治後SVR例でもIFN-free治療例とIFN-based治療例とでは生命予後に差があるのかわいのかは興味があるところである。同様な問題は慢性C型肝炎全体でも議論されており、IFN-free治療例とIFN-based治療例とでは発癌抑制効果に差があるのか無いかは未だ明らかになっていない。しかし、IFN-free治療とIFN-based治療をtwo armにしたRCTを実施することは困難である。そこでわれわれは観察研究として‘高齢者慢性C型肝炎に対する抗ウイルス療法の有効性の検討多施設共同研究’(UMIN000017329)を開始している。高齢者ではSVR例でも発癌率が高く、イベントの頻度が多いと必要症例数は少なく済むため、高齢者を対象としているが、IFN-based治療例数に限りがあるため、全症例を解析に用いることができるようにIPTW法の応用を予定している。

E. 結論

C型肝炎合併肝細胞癌根治後にSVRを得ると生命予後が改善するので、積極的な抗ウイルス療法が推奨される。

F．研究発表

1．論文発表

なし。

2．学会発表

1) 76歳以上のC型肝炎例におけるIFN-free therapy 勝島 慎二,米田 俊貴,中野 重治,下釜 翼,熊谷 健,太田 義之,江坂 直樹,遠藤 文司,岩本 諭,笠原 勝宏,島 伸子,水本 吉則. 2015JDDW,東京,2015.10.

2) 後期高齢者C型肝炎における抗ウイルス療法の選択.勝島 慎二,米田 俊貴,中野 重治,下釜 翼,熊谷 健,太田 義之,江坂 直樹,遠藤 文司,岩本 諭,笠原 勝宏,島 伸子,水本 吉則. 2015JDDW,東京,2015.10.

3) 全例SVRを目指した第一世代IFN-free therapyの導入基準.勝島 慎二,米田 俊貴,中野 重治,下釜 翼,熊谷 健,太田 義之,江坂 直樹,遠藤 文司,岩本 諭,笠原 勝宏,島 伸子,水本 吉則. 2015JDDW,東京,2015.10.

4) Randomized Double-blind Controlled Trial of the Pre-emptive Steroid Treatment on Hand-foot skin reaction with Sorafenib (PRESSO). Yumi Matsumura, Etsuro Hatano, Yosuke Yamamoto, Shinji Katsushima, Makoto Ueno, Hiroaki Nagano, Takanori Sakaguchi, Shoji Kubo, Hidemasa Azechi, Hideaki Takahashi, Atsushi Sugioka, Tatsuya Ioka. FACO International Poster. Palliative : Chemotherapy and Supportive Care. 日本癌治療学会,京都,2015.10.

5) 散発性急性C型肝炎例の転帰及び治療効果に関連した諸因子の検討.井本 勉,勝島 慎二,米田 俊貴. 肝臓学会総会,熊本,2015.5.

G．知的財産権の出願・登録状況

なし。