

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
 分担研究報告書

慢性C型肝炎IFNフリー治療群とIFNベース治療群の  
 抗ウイルス療法開始早期における肝発癌率の比較

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

同じくSVR達成例でもIFNフリー治療の発癌抑制効果がIFNベース治療のそれと同等かは未だ解明されていない。最近ではIFNフリー治療後に免疫系の急激な変動によって肝発癌が促進される可能性が示唆されている。IFNフリー治療の臨床導入から2年半、中長期的な発癌抑制効果の検証はこれからであるが、短期的な効果の比較は可能である。そこでIFNフリー治療群（以下フリー群）とIFNベース治療群（以下ベース群）の抗ウイルス療法開始早期における肝発癌率を比較することとした。

B . 研究方法

対象は1997年以降に当院で抗ウイルス療法を開始してSVR12を達成した全症例。肝癌既往無し641例および初発肝細胞癌根治後84例を対象とし、HBs抗原陽性、抗ウイルス療法開始前に2回以上の肝癌治療歴、初発肝癌根治後48週以内の再発例は除外した。

古典的肝細胞癌の他、乏血性結節ではEOBMRI肝細胞相欠損やKupffer機能低下が有る場合に発癌と診断した。

Primary Endpointは抗ウイルス療法開始3年以内の肝発癌とし、初発肝癌根治例では局所再発は除外した。両群間の発癌率をKaplan-Meier法で算出し、Log-rank testを実施、Cox比例ハザードモデルで発癌に寄与する因子を検討した。両群間の交絡因子のバイアスは傾向スコア解析で補正した。

C . 研究結果

フリー群とベース群の症例数は各々334例と391例であった（表1）。

表1 .

|                                      | IFNフリー治療群         | IFNベース治療群         | P     |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Number of patients                   | 334               | 391               |       |
| Age, years                           | 70 (20 - 88)      | 59 (13 - 82)      | 0.001 |
| Male                                 | 137 (41.0%)       | 234 (59.8%)       | 0.001 |
| Body weight, Kg                      | 56 (33 - 112)     | 61 (36 - 118)     | 0.001 |
| Bilirubin, mg/dl                     | 0.9 (0.3 - 4.4)   | 0.8 (0.3 - 2.5)   | 0.030 |
| Albumin, g/dl                        | 4.0 (2.5 - 4.9)   | 4.2 (2.3 - 5.2)   | 0.001 |
| Prothrombin time, %                  | 92 (51 - 130)     | 93 (47 - 148)     | 0.249 |
| AST, IU/l                            | 44 (13 - 235)     | 51 (14 - 474)     | 0.001 |
| ALT, IU/l                            | 39 (5 - 319)      | 62 (9 - 560)      | 0.001 |
| AFP, ng/ml                           | 5 (1 - 527)       | 5 (1 - 516)       | 0.005 |
| Hemoglobin, g/dl                     | 13.1 (6.9 - 17.4) | 13.9 (8.0 - 18.0) | 0.001 |
| Platelet count, x10 <sup>4</sup> /μl | 14.7 (1.9 - 25.2) | 10.4 (3.4 - 24.1) | 0.009 |
| eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>      | 69 (6 - 130)      | 80 (5 - 145)      | 0.001 |
| HCV, serotype 1                      | 232 (70.7%)       | 230 (59.2%)       | 0.002 |
| HCC治療歴                               | 44 (13.2%)        | 40 (10.2%)        | 0.352 |
| IFN治療歴                               | 87 (26.0%)        | 71 (18.0%)        | 0.011 |
| 糖尿病                                  | 64 (19.2%)        | 69 (17.8%)        | 0.633 |

両群間には年齢、性別、肝予備能、腎機能などに有意差があった。観察期間中央値はフリー群1.18年、ベース群は3年で観察打ち切りしているため2.99年であった。発癌率は肝癌既往無し例ではフリー群で3.1%、ベース群で2.6%、初発肝癌根治例ではフリー群で15.9%、ベース群で37.5%であった（表2）。

表2 .

|        | IFNフリー治療群      | IFNベース治療群       |
|--------|----------------|-----------------|
| 肝癌既往無し | 9 / 290 (3.1%) | 9 / 351 (2.6%)  |
| 初回根治後  | 7 / 44 (15.9%) | 16 / 40 (37.5%) |

Kaplan-Meier法による3年累積発癌率を図1に示す。フリー群はベース群よりも発癌率が高く、Log-rank testでは有意差があっ

た(図1)。Cox比例ハザードモデル単変量解析でも両群間には有意差があった(data not shown)。

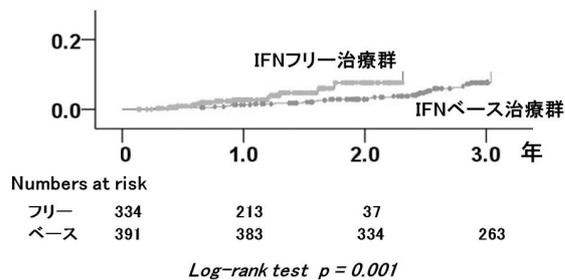


図1 .

両群間の背景因子には有意差があったので、交絡因子のバイアスを補正しないと治療法による発癌率の差があるのか、結論できない。多変量解析でもある程度バイアスの補正は可能であるが、イベント数(発癌例)が41であることから、多変量解析に投入できる共変量は8つ程度が限界であるが、それを上回る多くの背景因子において両群間に有意差がある。そこで傾向スコアを算出し、傾向スコアを多変量解析に投入することで交絡因子のバイアスを補正することとした。

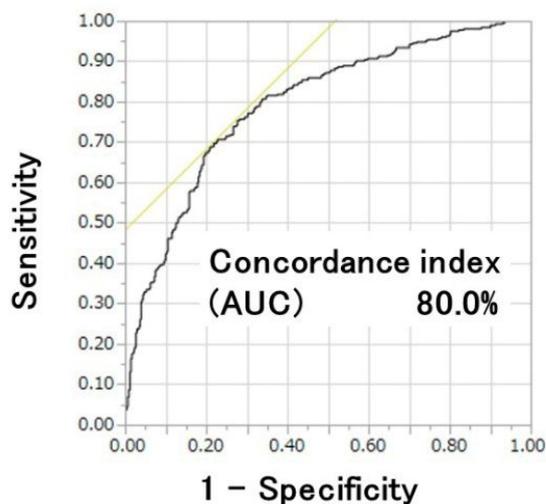


図2 .

表1の16因子をロジスティック回帰分析に投入し、傾向スコア、すなわちこの標本集団におけるIFNフリー治療を受ける確率を

計算した。C-indexは80%とこの傾向スコアの当てはまりは良好であった。

治療法(フリー治療かベース治療)とロジット変換した傾向スコアをCox比例ハザードモデルに投入した結果を示す(表3)。傾向スコアで交絡因子のバイアスを補正すると治療法は有意ではなくなった。

表3 .

|               | Hazard Ratio | 95% C.I.      | P     |
|---------------|--------------|---------------|-------|
| フリー治療         | 2.370        | 0.965 - 5.818 | 0.060 |
| Logit (傾向スコア) | 1.313        | 1.030 - 1.672 | 0.027 |

肝癌既往の有無で大きく発癌率が異なることから、肝癌既往の有無をさらに多変量Cox比例ハザードモデルに投入した結果を示す(表4)。肝癌既往で補正しても治療法には有意差は見られなかった。

表4 .

|               | Hazard Ratio | 95% C.I.      | P     |
|---------------|--------------|---------------|-------|
| フリー治療         | 2.217        | 0.915 - 5.369 | 0.078 |
| Logit (傾向スコア) | 1.287        | 0.982 - 1.686 | 0.068 |
| 肝癌既往          | 8.857        | 4.707 - 16.67 | 0.001 |

#### D . 考察

フリー治療によるHCVRNAの急速な排除の結果、免疫系の再構成が発生し、潜在していた(subclinicalな)肝癌が急速に発育して顕在化するとの報告がある。その詳細な機序としては内因性IFNの産生低下、NK細胞活性の低下、VEGF濃度上昇などが報告されているが、明らかではない。

Kobayashiらはフリー治療群とベース治療群間で肝発癌率を比較し、両群間に差は無かったと報告しているが、フリー治療群例数が77例と少なく、統計学的検出力は低い。今回われわれは両群300例以上のコホートで

抗ウイルス療法開始3年までの肝発癌率を検討したが、単変量解析ではフリー治療群例で明らかに肝発癌率が高かった。しかし両群間には多数の背景因子に有意差があり、これらの背景因子が交絡因子となって効果に影響を与えた場合は、交絡因子のバイアスによってフリー治療群で発癌率が高くなった可能性は否定できない。

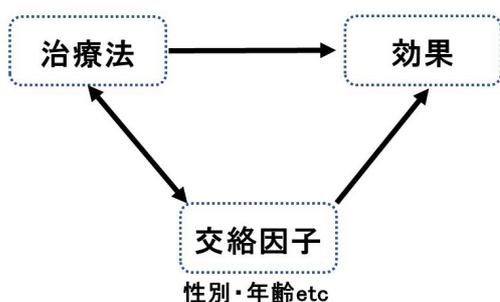


図3.

そこで両群間の交絡因子のバイアスを補正するために傾向スコアを算出、治療法と傾向スコアを多変量解析に投入したところ、治療法は有意には発癌率とは関連していなかった。しかし、フリー治療群で発癌率が高い傾向は認められた。今後フリー治療群での経過観察が進むにつれ、発癌例が増加して、統計学的に有意差を認めるようになることは否定できない。SVRを得れば肝予備能が改善し、集団としては発癌率の低減と生命予後の向上が期待できることから、フリー治療を適応例では躊躇ってはならないと考えるが、フリー治療群では治療中から入念な発癌監視を怠らないことが重要と考えられた。

## E . 結論

C型肝炎フリー治療例は治療中からの入念な発癌監視が重要である。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし。

## 2 . 学会発表

- 1) 全例SVRを目指した第一世代IFN-free治療の導入基準, 第102回日本消化器病学会総会一般演題, 笠原勝宏, 勝島慎二他
- 2) 後期高齢者C型肝炎における抗ウイルス療法の選択, 第102回日本消化器病学会総会一般演題, 勝島慎二他
- 3) 散発性急性C型肝炎例に於ける血清IFN-λ3値の動態—その臨床的意義, 第52回日本肝臓学会総会一般演題, 井本勉, 勝島慎二他
- 4) C型肝炎合併肝細胞癌根治後の抗ウイルス療法, 第52回日本肝臓学会総会一般演題, 勝島慎二他
- 5) C型肝炎合併肝細胞癌根治後のSVRの意義, JDDW2016統合シンポジウム, 勝島慎二他
- 6) Genotype/Serogroup不一致例への対応, JDDW2016優秀ポスター, 勝島慎二他

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。