

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
C型代償性肝硬変と非代償性肝硬変に対するDAA治療効果：
新規肝発がんと生命予後に関する検討

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 副院長

研究要旨

C型非代償性肝硬変例（Child Pugh score B・C）に対してDAA治療をおこなった24例とC型代償性肝硬変例（Child Pugh score A）に対してDAA治療をおこなった38例を対象として、抗ウイルス治療の治療成績と新規肝発がんと生命予後に関する検討について検討した。

C型非代償性肝硬変例のウイルス学的効果SVR24率は95.8%（23/24）、C型代償性肝硬変例でのSVR24は100%（38/38）であった、

C型非代償性肝硬変/C型代償性肝硬変ともに、治療前後の肝予備能については、Child Pugh score（ $p < 0.01/p < 0.01$ ）、ALBI score（ $p < 0.01/p < 0.01$ ）の改善を認めた。肝線維化マーカーについてもM2BPGi（ $p < 0.01/p < 0.01$ ）、Fib-4 index（ $p < 0.05/P < 0.01$ ）の改善を認めた。肝がん既往の無い症例では2年目の累積生存率は92.7%/100%、5年目の累積生存率は、92.7%/96.7%と比較的良好であったが、DAA治療後の累積新規発癌率は、代償性肝硬変症例の年率2.6%に比較して、非代償性肝硬変では年率14.8%と有意に高い値を示した。

C型非代償性肝硬変に対するDAA治療により、肝予備能は治療前に比較して改善しているが、肝線維化所見は依然として高度に進展している。C型非代償性肝硬変SVR例では、高い肝癌発生率を考慮した上で、肝癌の早期診断と線維化高度進展肝を背景とした肝癌に対する適切な治療法の選択を考慮して経過を観察する必要がある。

A. 研究目的

従来、C型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療の適応はなかったが、Sofosbuvir（SOF）/Velpatasvir（VEL）が使用可能となった。しかし、使用された症例数はまだ少数であり、本邦におけるC型非代償性肝硬変に対する治療成績は不明な点も多い。今回、当院におけるSOF/VELで治療をおこなったC型非代償性肝硬変例とChild Pugh score B・CでSofosbuvir（SOF）/Ledipasvir（LDV）を導入した症例を合わせて検討をおこない、C型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療の治療成績と新規肝発がんと生命予後に関する検討について検討した。

B. 研究方法

対象は、SOF/VELを導入したC型非代償性肝硬変10例とChild Pugh score B・CでSOF/LDVを導入したC型非代償性肝硬変14例の計24例である。比較の為に、肝発癌

の既往の無いC型代償性肝硬変（Child Pugh score A）でDAAを導入した38例を追加解析した。検討項目は、抗ウイルス効果（SVR: Sustained Viral Response）、肝予備能（Child-Pughスコアなど）と肝線維化マーカー（M2BPGi）の治療前後の変化、累積生存率、累積肝癌発生率を検討した。

治療前後のデータをMann-Whitney検定で比較し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差とした。

C. 研究結果

患者背景は、C型非代償性肝硬変は男性11例、女性13例、年齢中央値68.8歳。

C型非代償性肝硬変は男性16例、女性22例、年齢中央値72.0歳（表1）。

C型非代償性肝硬変例のウイルス学的効果は、他病死した1例を除きSVR24を達成しSVR率は95.8%（23/24）であった。一方、C型代償性肝硬変例でのSVR24率は100%（38/38）であった（表1）。

表1. 患者背景

	非代償性肝硬変	代償性肝硬変
症例数	24	38
年齢 (Mean±SD)	68.8±8.2	72.0±10.2
男性 : 女性	11 : 13	16 : 22
Child Pugh score (7/8/9/10)	7 : 8 : 9 : 10 = 13 : 5 : 2 : 4	5 : 6 = 34 : 4
Child Pugh分類 (A/B/C)	B = 18 / C = 6	A = 38
M2BPGi (Mean±SD)	11.9±4.3	6.2±3.9
DAA治療の内訳	SOF/LDV : SOF/VEL = 14 : 10	DCV/ASV : SOF/RBV : SOF/LDV = 5 : 7 : 26
肝発癌の既往症例数 (%)	6 (25%)	0 (0%)
SVR24症例数 (%)	23 (95.8%) 1例は判定前に他疾患で死亡	38 (100%)

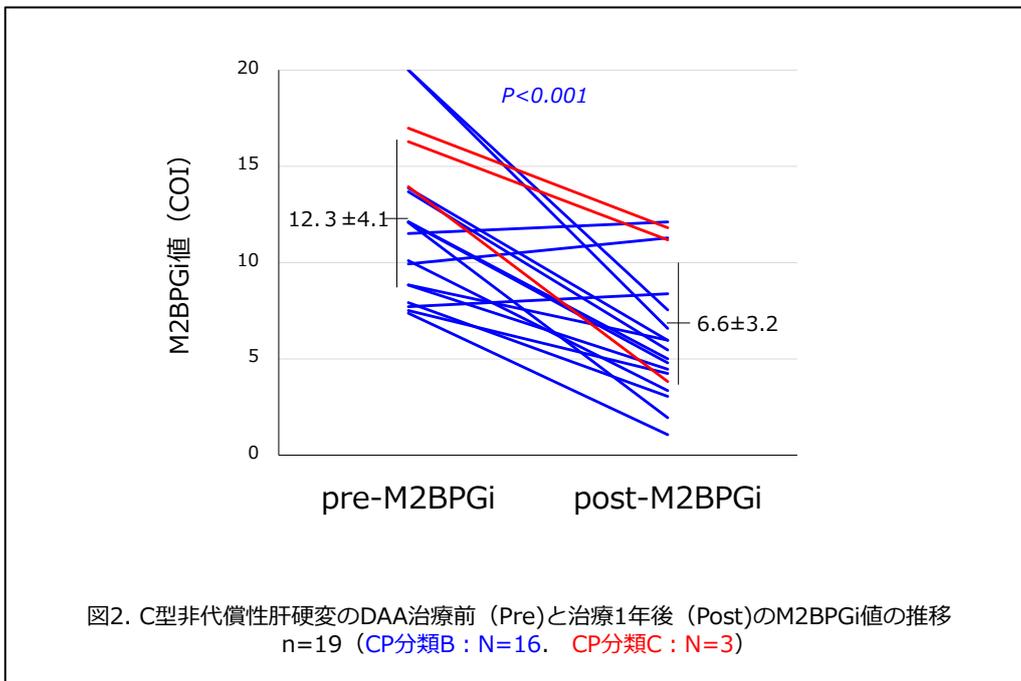
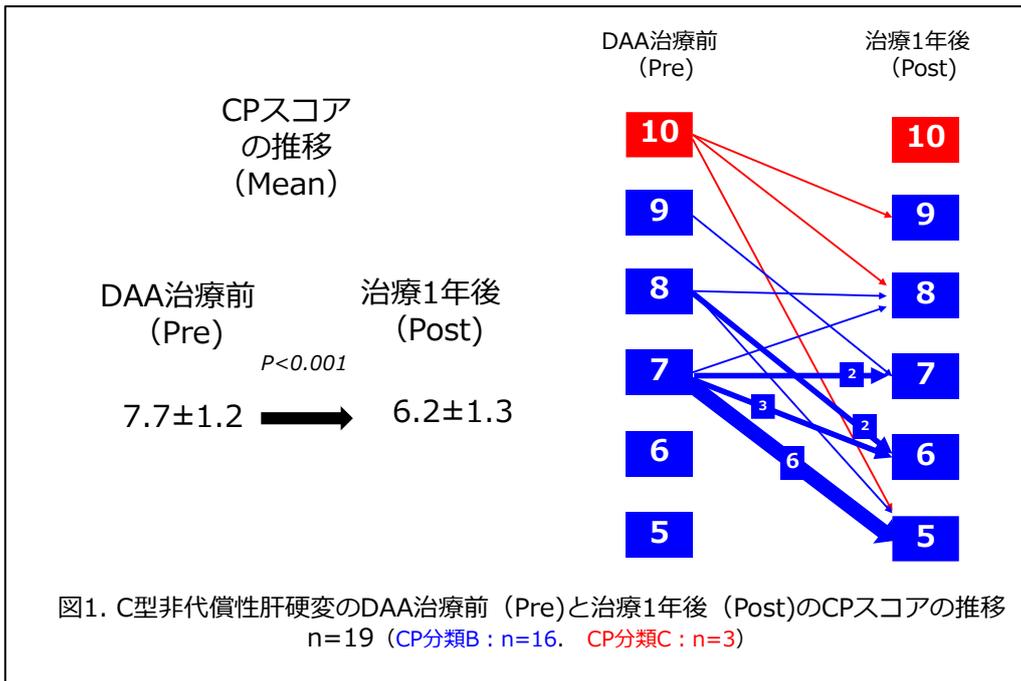
C型非代償性肝硬変/C型代償性肝硬変ともに、治療前後の肝予備能については、Child Pugh score ($p < 0.01$)、ALBI score ($p < 0.01$) の改善を認めた。肝線維化マーカーについてもM2BPGi ($p < 0.01$)、Fib-4

index ($p < 0.05/P < 0.01$) の改善を認めたが、血小板数についてはC型非代償性肝硬変では治療前後で変化が見られなかった (表2、図1、図2)。

表2. 治療前と治療1年後での変化

	非代償性肝硬変 (n=24)			代償性肝硬変 (n=38)		
	治療前平均値	1年後平均値	P値	治療前平均値	1年後平均値	P値
Child Pugh score	7.7	6.2	**	5.5	5.1	**
ALBI score	-1.6	-2.1	**	-2.4	-2.8	**
M2BPGi(COI)	12.1	6.2	**	6.2	2.4	**
Fib-4 index	10.8	8.4	*	6.9	4.8	**
AST(IU/L)	60.6	33.4	**	60.5	29.7	**
ALT(IU/L)	38.0	19.8	**	46.0	19.9	**
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	7.3	7.6	n.s.	10.7	11.9	**
PT(%)	61.9	69.5	**	79.3	83.4	**
T-Bil.(mg/dL)	1.6	1.5	n.s.	0.9	1.0	n.s.
Alb(g/dL)	2.9	3.5	**	3.7	4.2	**

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$

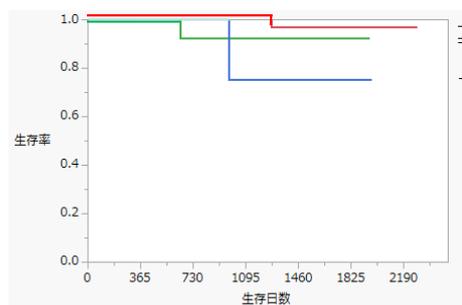


肝がん既往の無い症例では2年目の累積生存率は92.7%/100%、5年目の累積生存率は、92.7%/96.7%と比較的良好であったが（表3、図3）、DAA治療後の累積新規発癌率

は、代償性肝硬変症例の年率2.6%に比較して、非代償性肝硬変では年率14.8%と有意に高い値を示した（表3、図4）。

表3. 各群毎の背景

	非代償性肝硬変、 HCC既往なし	代償性肝硬変、 HCC既往なし	非代償性肝硬変、 HCC既往あり
症例数	18	38	6
年齢 (Mean±SD)	69.1±9.0	72.0±10.2	68.3±5.2
男性 : 女性	8 : 10	16 : 22	3 : 3
Child Pugh score	7 : 8 : 9 : 10 = 9 : 4 : 2 : 3	5 : 6 = 34 : 4	7 : 8 : 9 : 10 = 4 : 1 : 0 : 1
Child Pugh分類 (A/B/C)	Child B = 13 Child C = 5	Child A = 38	B : C = 5 : 1
M2BPGi (Mean±SD)	11.5±4.2	6.2±3.9	13.1±4.1
DAAの内訳	SOF/LDV : SOF/VEL = 9 : 9	DCV/ASV : SOF/RBV : SOF/LDV = 5 : 7 : 26	SOF/LDV : SOF/VEL = 5 : 1
SVR24 (%)	17 (94.4%) 1例は判定前に他疾患で死亡	38 (100%)	6 (100%)



	0	365	730	1095	1460	1825	2190
①	38	34	30	28	16		
②	14	12	9	5	1		
③	6	4	3	3	1		

- ① 代償肝硬変、HCC既往なし
- ② 非代償肝硬変、HCC既往なし
- ③ 非代償肝硬変、HCC既往あり

	累積生存率				
	1年	2年	3年	4年	5年
①	100%	100%	100%	96.7%	96.7%
②	100%	92.7%	92.7%	92.7%	92.7%
③	100%	100%	75.0%	75.0%	75.0%

非代償肝硬変
2年生存率
97.8%

図3. 累積生存率の比較

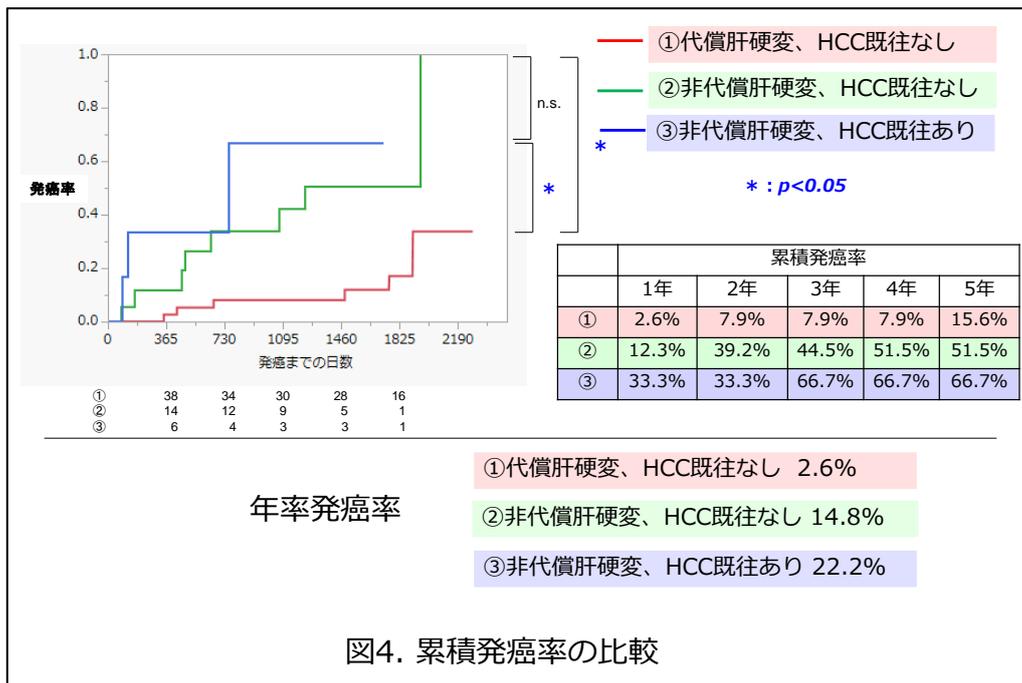


図4. 累積発癌率の比較

D. 考察

既報においても、C型肝炎症例に対するDAA治療により、肝予備能、肝線維化マーカー、ALT値、血小板数、PT%などは有意に改善する報告されている。当院の検討でも予備能、肝線維化マーカー、アルブミン値、ALT値は有意に改善していたが、非代償性肝硬変では血小板の有意な改善が見られず、Fib-4 indexの改善の中が小さかった。非代償性肝硬変症例の肝線維化進展度は高度であることから、血小板数の増加に関しては、SVR後も年数が必要ないし不可逆的な変化であると考えられた。

HCC既往無し例の新規肝発癌率の検討では、海外報告では、C型肝炎患者に対するDAA治療後SVR例のHCC既往無し例の新規肝発癌率は2.96%/年と報告されているが、当院のHCC既往無し代償性肝硬変の新規肝発癌率は3年で7.9%（年率2.6%）とほぼ同じ頻度であった。しかし当院のHCC既往無し非代償性肝硬変症例の新規肝発癌率は3年で44.5%（年率14.8%）と発癌率が高かった。

E. 結論

C型肝炎非代償性肝硬変例のウイルス学的効果SVR24率は95.8%と良好であった。

C型肝炎非代償性肝硬変/C型肝炎代償性肝硬変ともに、治療前後の肝予備能や肝線維化マーカーについては改善を認めた。肝がん既往の無い症例では5年目の累積生存率は良好であったが、5年目の累積発がん率は、51.5%と高率であった。

C型肝炎非代償性肝硬変に対するDAA治療により、肝予備能は治療前に比較して改善しているが、肝線維化所見は依然として高度に進展している。C型肝炎非代償性肝硬変SVR例では、高い肝癌発生率を考慮した上で、肝癌の早期診断と線維化高度進展肝を背景とした肝癌に対する適切な治療法の選択を考慮して経過を観察する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。