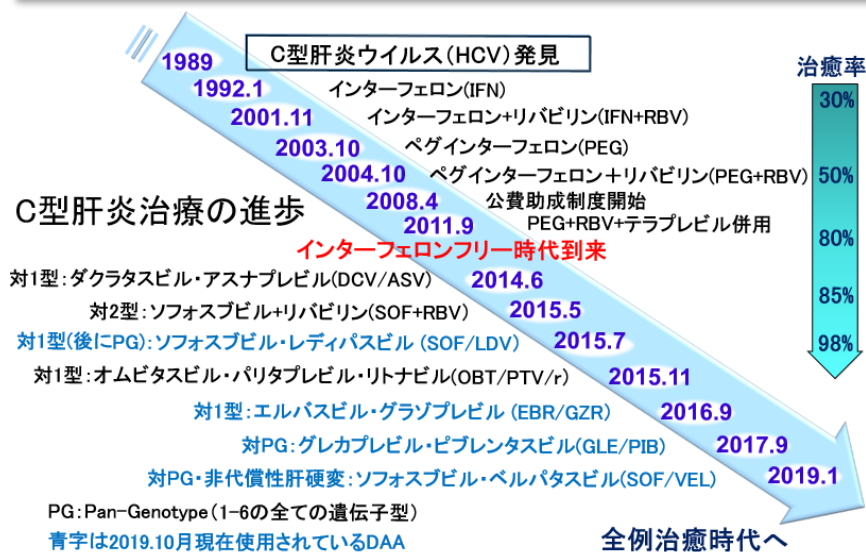


「肝臓内科レター第58号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

秋も深まり紅葉が美しくなってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、今年7月初旬に開催された第55回日本肝臓学会のパネルディスカッションで発表された飯塚病院肝臓内科の演題です。

<背景 1: C型肝炎治療の進歩-インターフェロンフリー(DAA治療)の時代に>



1989年(平成元年)にC型肝炎ウイルスHCVが発見・同定され、1992年にはインターフェロン治療が始まりましたが、副作用や奏効率などの課題がありました。年代順にインターフェロンとの併用で治療効果が高まるRNAの核酸アナログであるリバビリンや、副作用を軽減し注射回数を週1回にしたペグインターフェロン、これらと併用して使用する経口抗HCV薬DAA(Direct acting antivirals)テラプレビルなどの登場があり、奏効率は上昇しましたが、副作用の問題などから治療の対象に制約がありました。

2014年以後の、経口剤のみの組み合わせによるインターフェロンフリー療法(現在は、これを一般的にDAA治療と言います)は、副作用が軽微で奏効率も極めて高く、C型肝炎・肝硬変患者を激減させていく画期的なものでした。このような状況で平成が幕を閉じたので、C型肝炎はまさに平成の病気であったとも言われています。

現在使用されている4種類のDAAのうち3種類はHCVの全遺伝子型(pan-genotype)に有効です。2019年に登場したソフォスブビル・ベルパタスビル(エプクルーサ配合錠®)は、最後の抗HCV薬になるはずで、他のDAAでの無効・再燃例や、今までのDAAでは保険適応がなかった非代償性肝硬変にも投与可能になっています。

<背景 2: 飯塚病院のDAA治療例>

HCV遺伝子型1型に対するDAA治療例(飯塚病院2014.9月-2019.5月)

| 薬品名(略号) 商品名 | DCV+ASV ダクルインザ スベプラ | SOF/LDV ハーボニー | OBT/PTV/r ウィキラックス | EBR+GZR エレルサ グラジナ | DCV/ASV/ BCV ジメンシー | GLE/PIB マヴィレット |
|----------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| のべ症例数 | 180 | 196 | 12 | 54 | 2 | 71 |
| 年齢 (平均±SD) | 71.1 ±8.4 | 66.9 ±12.8 | 75.9 ±6.3 | 71.6 ±11.2 | 68.0 ±6.0 | 69.9 ±13.9 |
| 70歳以上 | 63.3% | 51.0% | 83.3% | 61.1% | 50.0% | 54.9% |
| 男性:女性 | 78:102 | 88:108 | 3:9 | 25:29 | 1:1 | 36:35 |
| 肝臓の既往 | 27.8% | 19.9% | 25.0% | 22.2% | 0% | 9.9% |
| 初回治療 HCV除去 成功率 | 152/176 (86.4%) | 155/156 (99.3%) | 11/12 (91.7%) | 40/42 (95.2%) | - | 31/31 (100%) |
| 再治療HCV 除去成功率 | - | 13/20 (65.0%) | - | 1/5 (20.0%) | 0/2 (0%) | 13/14 (92.9%) |

飯塚病院肝臓内科において、2019年5月までの間にDAA治療を受けた症例は遺伝子型1型のべ515人、遺伝子型2型のべ362人(のべ人数なのは、複数回治療を受けた症例があるため)で、約700人の患者さんのHCVを除去することができました。これは、集団全体で見ると、発癌の予防と生命予後の改善に大きく寄与しているのは間違いありません。一方で、この中にはインターフェロン時代には治療の恩恵を受けられなかった高齢者や肝硬変例がかなり含まれているた

DAA導入以来416人の遺伝子型1型HCVを除去!

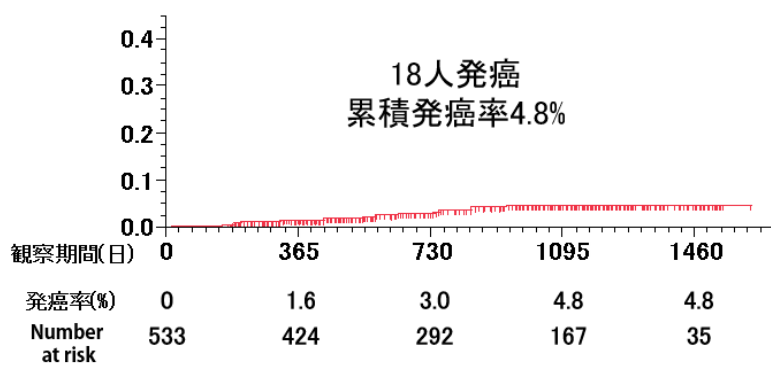
HCV遺伝子型2型に対するDAA治療例(飯塚病院2014.9月-2019.5月)

| 薬品名(略号) 商品名 | SOF + RBV ソバルディ+ コペガス or レボテール | OBT/PTV/r + RBV ヴィキラックス+ コペガス or レボテール | GLE/PIB マヴイレット | SOF/LDV ハーボニー |
|----------------------|--------------------------------------|--|-------------------|------------------|
| のべ症例数 | 237 | 4 | 99 | 22 |
| 年齢 (平均±SD) | 59.6±14.3 | 56.2±11.5 | 56.4±15.2 | 59.0±12.1 |
| 70歳以上 | 24.2% | 25.0% | 21.2% | 22.7% |
| 男性:女性 | 159 : 78 | 3 : 1 | 67 : 32 | 14 : 8 |
| 肝癌の既往 | 15.2% | 25.0% | 10.1% | 18.2% |
| 初回治療 HCV除去 成功率 | 205/219 (93.6%) | 3/3 (100%) | 49/52 (94.2%) | 14/14 (100%) |
| 再治療HCV 除去成功率 | - | 0/1 (0%) | 8/8 (100%) | 1/1 (100%) |

DAA導入以来280人の遺伝子型2型HCVを排除!

<「DAA 治療後発癌の短期及び長期スクリーニングにおける AFP の重要性(発表者 矢田雅佳)」>

組み入れ症例(全533例)における累積肝発癌



肝癌の既往がなくHCV除去に成功した全症例
(飯塚病院肝臓内科 2014年9月-2019年2月)

| 症例数 533 | | 全発癌(18例) |
|-----------------------------|------------------------|--------------|
| 年齢 (平均±SD) [最小-最大] | 63.4±13.7 [17-90] | 66.6±9.4 |
| 男性:女性 | 257 : 276 | 12 : 6 |
| 肝硬変 | 18.9% | 33.3% |
| 観察期間 (日数中央値) [最小-最大] | 800 [15-1610] | 428 [18-937] |
| DAA治療終了時データ (平均±SD) [最小-最大] | | (平均±SD) |
| Fib-4 index | 2.61±1.97 [0.26-15.83] | 4.26±2.76 |
| 血小板 (x10 ⁴ /μL) | 18.6±7.8 [3.7-66.6] | 14.1±6.0 |
| AST (U/L) | 26.0±14.7 [7-179] | 29.2±9.6 |
| ALT (U/L) | 21.2±16.1 [1-116] | 18.2±7.1 |
| アルブミン (g/dL) | 4.1±0.4 [2.1-5.2] | 3.8±0.3 |
| 総コレステロール (mg/dL) | 180.2±35.1 [69-296] | 166.6±32.9 |
| AFP (ng/mL) | 4.2±3.1 [0.7-25.0] | 7.5±4.8 |

Cox比例ハザードモデルによる発癌因子の解析

| | 単変量 | | | 多変量 | | |
|-----------------|-------|------------|----------|-------|------------|--------|
| | ハザード比 | 95%CI | P 値 | ハザード比 | 95%CI | P 値 |
| 70歳以上 | 1.57 | 0.61-4.01 | 0.3426 | | | |
| 男性 | 1.94 | 0.75-5.57 | | | | |
| Fib4 index>2.25 | 8.42 | 2.39-53.26 | 0.0003 | 9.69 | 1.60-78.82 | 0.0127 |
| 血小板<18.5万 | 2.93 | 1.05-10.33 | 0.0396 | 0.37 | 0.09-1.90 | 0.2131 |
| ALB<4.0 | 3.98 | 1.54-11.43 | 0.0041 | 1.73 | 0.62-5.34 | 0.3016 |
| T-Chol <157 | 2.96 | 1.15-7.58 | 0.0246 | 2.25 | 0.83-76.10 | 0.1075 |
| AFP > 8.7 | 9.94 | 3.79-25.20 | < 0.0001 | 8.30 | 2.97-23.19 | 0.0001 |

め、HCV 除去成功に至っていてもなお発癌リスクが高い症例を抽出し、長期にわたり厳重に経過観察することは、以前よりさらに重要となってきたと考えられます。そこで、実際に飯塚病院のDAA治療後の発癌例について検討しました。

なお、今回掲示している図表・内容は、発表時に使用したものを肝臓内科レター用に改変しています。

2014年9月から2019年2月までに飯塚病院肝臓内科においてDAA治療を導入された症例のうち、肝細胞癌の既往がなくSVR12(治療終了後12週間HCV-RNA持続陰性)を達成した533例を対象に発癌を監視し、DAA治療終了時の主要データのカットオフ値を抽出し、それをもとに比例ハザード法を用い発癌予測因子の解析を行いました。カットオフ値の抽出には、ROC解析という、どの数値を境に2群に分けると最適かを見つけ出す手法を用いています。

DAA治療終了直後の発癌症例は、治療中ないしは治療以前からすでに肝細胞癌があった可能性があるため、治療終了後1年以上が経過した未発癌の424例(長期群)においても同様の解析を行いました。

結果ですが、全533例の経過観察において、18人が発癌し、累積発癌率は4.8%でした(左上図)。

全症例と発癌した18例の概要は左中央の表のとおりです。発癌例で肝硬変と診断された症例が多いのは当然と言えば当然なのですが、DAA治療終了時のデータではこれを反映して、Fib-4 index、血小板の数値の差が目立ちます。また、数値自体が小さいので目立ちませんが、AFPの平均値がかなり違います。

多変量解析を行うと、Fib-4 index>2.25とAFP>8.7という項目が独立した有意な因子として抽出されました(左下表)。

治療終了後1年以上が経過した未発癌の424例（長期群）においては、経過観察中に10例が発癌し、累積発癌率は3.3%でした。比例ハザード法を用いた解析では単変量解析で有意差があったのはFib-4 index > 2.00（ハザード比 6.08 [95%CI 1.14-112.16]、p=0.0318）、AFP > 4.3（ハザード比 9.71 [95%CI 2.43-64.35]、p=0.0009）という項目で、多変量解析で残ったのはAFP > 4.3（ハザード比 7.64 [95%CI 1.88-51.30]、p=0.0009）のみでした。発表のまとめは下のとおりです。

DAA治療によるHCV除去後の発癌リスクのまとめ

- HCV治療後発癌において1年以内の短期及びそれ以降の長期において治療終了時のAFP値が独立した因子として重要である。
- 線維化の指標であるFib-4 indexも発癌の危険因子となる。
- 治療終了時のAFPが低値であってもスクリーニングを継続していく必要が示唆された。

われわれの解釈としては、Fib-4 index は肝線維化の指標なので、高値であれば線維化が進んで肝発癌の素地があることを示しており、AFPが高いということは、肝細胞癌の芽があることを示している、と理解して良いのではないかと考えています。

発表内容に付け加えて述べますと、同様の研究は国内外でさかんに行われており、東北地区の多施設共同研究（15施設 1388症例）が日本肝臓学会の機関紙「肝臓」の短報として掲載されており（肝臓 60；388-391：2019）、これによるとSVR後の発癌は39例、発癌率は2.8%で、DAA治療終了後24週目でFib-4 index 3.06以上は発癌危険群として慎重な経過観察が必要とされていました。

米国からも最近、大規模研究の報告がありました（Gastroenterology 157；1264-1278：2019）。米国では退役軍人には、退役軍人省 Veterans Affairs (VA) という役所のもとに、かなり手厚い医療保険制度と医療機関があります。この論文ではDAA治療後29,033人の退役軍人（+19,102人のインターフェロンベースの治療後）の経過観察での発癌例が解析され、1509例が発癌し、肝硬変またはFib-4 index > 3.25がハイリスクとしています。

次号からは、今回の話の流れにのって、C型肝炎についてまとめてみたいと思います。

| | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 |
|-------|-----|-----|-----|-----|--------------|
| 本村 健太 | | ○/● | ○/● | ● | |
| 矢田 雅佳 | | ○/● | | ○/● | ○/● |
| 宮崎 将之 | ○/● | | ● | | ● |
| 田中 紘介 | | ● | ○/● | ● | |
| 森田 祐輔 | ● | | | | ○/● (10:30~) |
| 増本 陽秀 | ● | | | | ● |

□外来スケジュール 受付時間（○初診・●再診） 8:00~11:30