



「肝臓内科レター第71号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

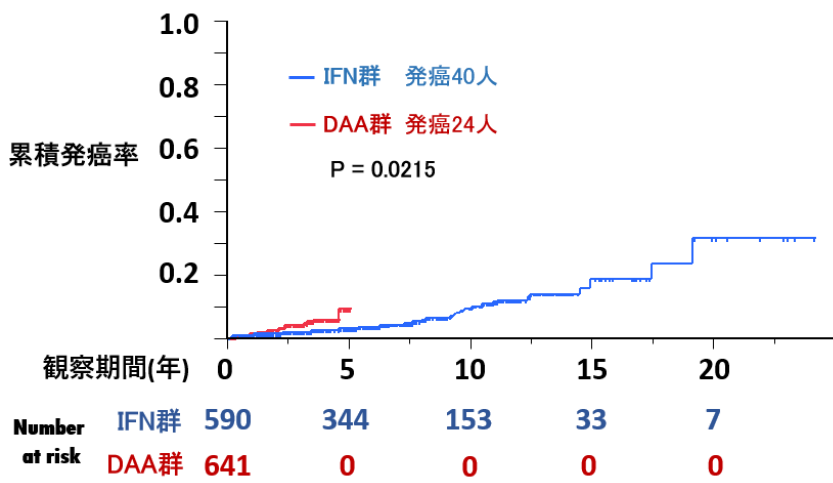
日々気温がさがって冬の気配が強くなってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回はC型肝炎ウイルス除去後の肝発癌に関する飯塚病院肝臓内科の症例での集計・解析結果についてまとめました。

<治療法別に見たC型肝炎ウイルス除去後の発癌—DAA治療後の発癌率が高い?>

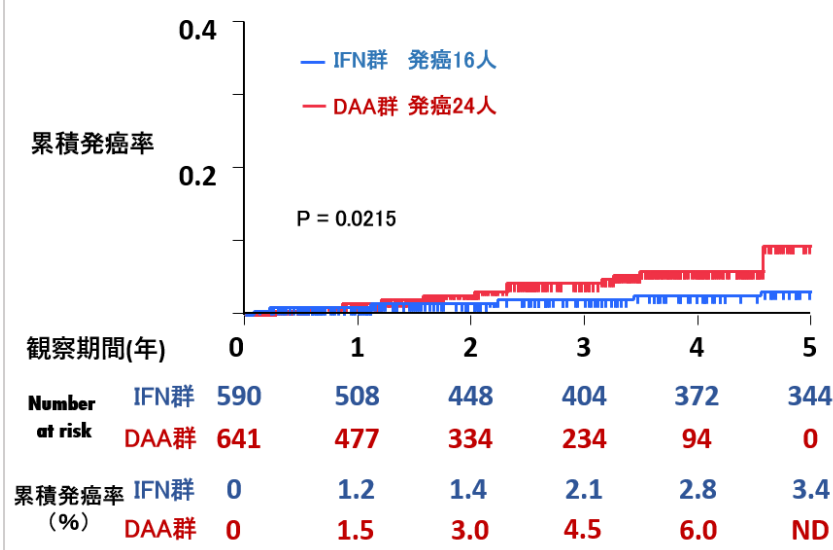
HCV除去に成功した症例の諸元 (1995-2020年飯塚病院)

	IFN群	DAA群	P値
男:女	321:269	640:301	0.6474
治療終了時年齢	52.4 ± 13.5	63.3 ± 13.8	< 0.0001
治療終了時Fib4index	3.01 ± 3.24	2.54 ± 1.93	0.2249

治療法別に見たC型肝炎ウイルス除去後の累積発癌



治療法別に見たHCV除去後5年間の累積発癌率



飯塚病院肝臓内科において、1995年から2020年までの期間で、C型肝炎ウイルス(HCV)除去治療終了時まで肝細胞癌の既往がなく、HCV除去に成功した症例は1231例でした。うちわけはインターフェロンを含む治療を受けた「IFN群」590例と、インターフェロンフリーの経口抗ウイルス薬DAA治療による「DAA群」641例です。

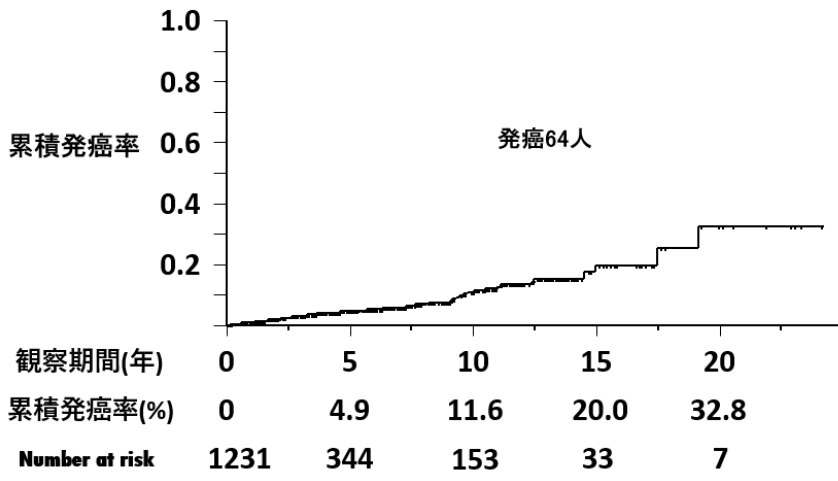
両群の症例のプロファイルを比較してみると、平均年齢が10歳以上離れており統計学的にも有意差があります。以前にも述べましたが、インターフェロンは副作用の問題があり、高齢者に適用しにくい治療であったことが大きな原因です。

まずは、両群の累積発癌のグラフを見てみます。両群の観察期間には大きな差があり、DAA群のほうはHCV除去から5年経過した症例がありません。 Kaplan-Meier曲線はほぼクロスせずにDAA群が上にあり、ログランク検定で有意差がありました(p=0.0215)。より視覚的に比較しやすいように、HCV除去後5年までに絞って見てみると、下の図のようになります。このように、DAAで治療を受けた人のほうがHCV除去後の発癌率が高いという結果になっています。

この結果をもってDAAで治療することが、HCV除去後の発癌率を高くしていると言えるのかの検証が必要です。

<C型肝炎ウイルス除去後の発癌—多変量解析の結果は>

C型肝炎ウイルス除去後の累積発癌率



薬剤の治験のように、両群の条件が均等になる無作為比較試験ではないので、両群の背景は異なります。そこで、解析の切り口を変えて、両群を合わせた全例において、発癌の危険因子について多変量解析を行ってみました。まず、全例での累積発癌率を見てみましょう。数値だけを見ると、HCVを除去できても30%の人が発癌してしまうのか、と思われるかもしれません。

これは、累積発癌率の特徴とでもいえるべき現象で、累積発癌率は、各時点での「発癌数／追跡できていた症例数」を積算していくため、症例を追跡できなくなる「打ち切り（グラフ中の下向きの印）」例が多くなると、分母が小さくなるため、数値が高くなってしまいます。このため、累積発癌率を示す場合には、各時点で何人の対象症例がいるか（number at risk）が表示されている必要があります。

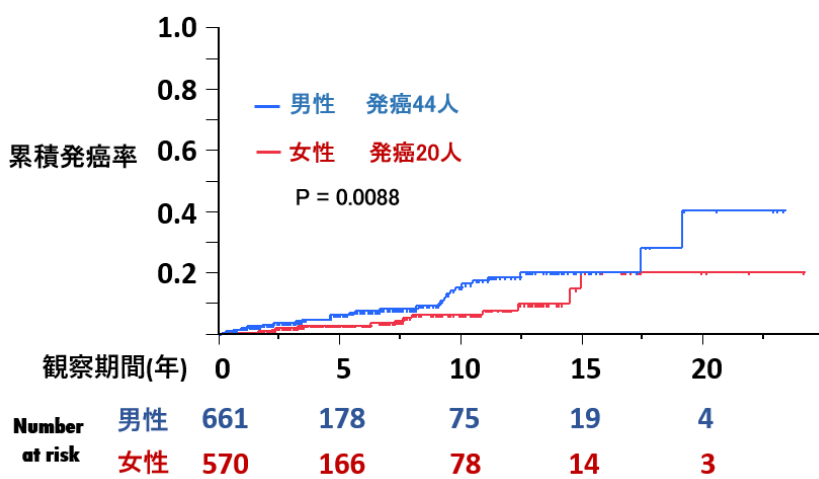
C型肝炎ウイルス除去後の発癌に寄与する因子の解析

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95% 信頼区間	P 値	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
IFN群	0.47	0.23-0.90	0.0219	0.57	0.29-1.09	0.0906
男性	2.00	1.20-3.47	0.0078	3.05	1.81-5.32	<0.0001
年齢60歳以上	4.64	2.64-8.63	<0.001	3.09	1.70-5.89	0.0001
治療終了時 Fib4index>3.4	7.58	4.47-13.43	<0.001	6.56	3.78-11.84	<0.0001

さて、飯塚病院のHCV除去後全症例の発癌に寄与する因子として、治療法「IFN群」、性別「男性」、年齢「60歳以上」、肝線維化「治療終了時Fib4 index>3.4」を選んで単変量解析をするとすべて有意差がありました。この中で、他の因子に影響を受けずに独立して発癌に寄与しているものはどれか、ということについて、Cox比例ハザードモデルで多変量解析をすると、治療法「IFN群」の有意差はなくなり、男性、60歳以上、治療終了時Fib4 index>3.4が、独立して発癌に寄与する因子である、という結果になりました。すなわち、一見、「IFN群」と「DAA群」の治療法別による差があるように見えますが、実は性別・年齢・肝線維化が影響していた可能性が高いと検定されたわけです。

<各独立因子ごとにC型肝炎ウイルス除去後の発癌を切りなおす>

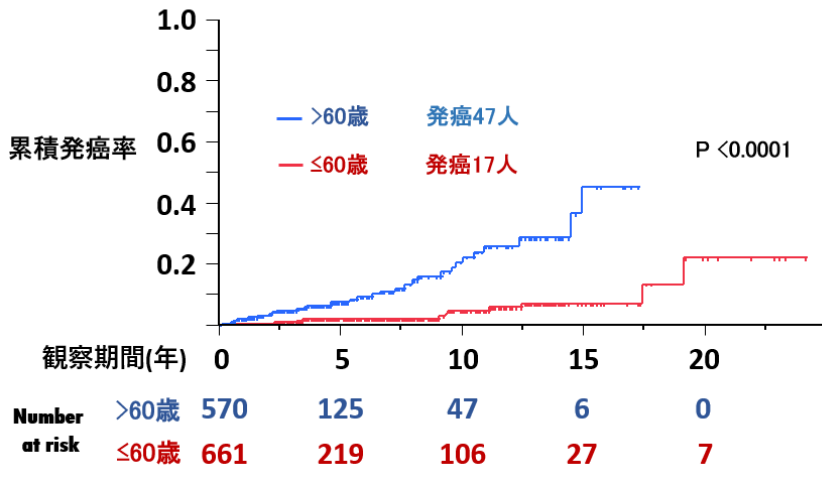
性別によるC型肝炎ウイルス除去後の累積発癌の差異



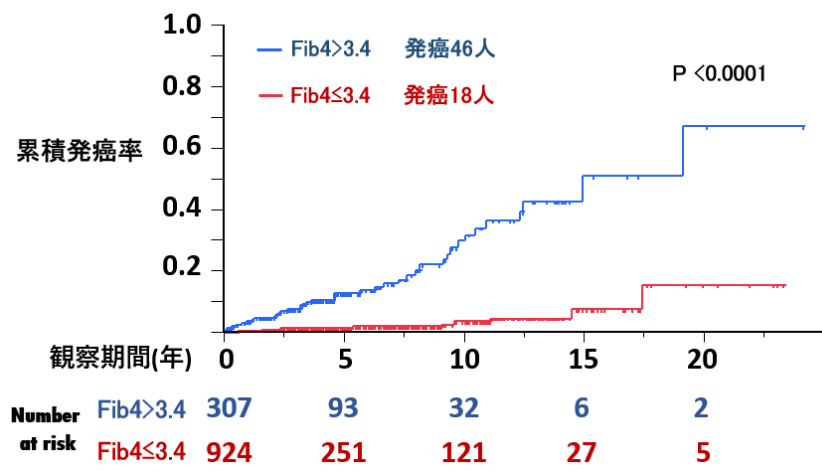
多変量解析で出てきた3つの因子で累積発癌がどのように差がでているのかを見てみると、性別では少し途中の線が重なる部分がありますが、まあ有意差はあるかな、という程度ですが、年齢では2群の差は明らかで、さらに治療終了時点のFib4 index3.4の上下で見た発癌率の差は圧倒的になります。

肝発癌抑制効果に関してはインターフェロン治療には多くの報告があり、HCVが排除されると新規肝発癌リスクが低下すること

年齢によるC型肝炎ウイルス除去後の累積発癌の差異



Fib4 indexによるC型肝炎ウイルス除去後の累積発癌の差異



が示されていますが、インターフェロンフリーのDAA治療についてのデータは集積されつつあり、インターフェロン治療と同程度の肝発癌抑制効果が得られることが示されてきています（肝臓 61;37-46:2020, C型肝炎診療ガイドライン第7版）。

インターフェロンを含む治療によるウイルス除去後の発癌リスクについての報告を集計した論文を見ると、ウイルス除去後5年・10年の累積発癌率はそれぞれ2.3-8.8%、3.1-11.1%と報告されています（Hepatology Res 45;152-61:2015）。報告によって累積発癌率に幅があるのは、先述のとおり、追跡率が異なるからで、地域によって真の発癌率が異なるわけではありません。飯塚病院肝臓内科の累積発癌率は数値上は高い部類に入りますが、妥当な範囲と思われます。

発癌に寄与する因子に関しては、以前の号でDAA治療後の発癌についての報告で使用していた、肝癌の腫瘍マーカーでもあるAFP（α-フェトプロテイン）が入っていないことに気づかれたかもしれません。今回の解析では、インターフェロン治療後症例の

多くでAFPが測定されていなかったため、解析に使用することができなかつたのです。今回のわれわれの検討結果と同様に、国内外の多くの報告で高齢、男性、肝線維化進展が危険因子として挙げられており、抗ウイルス療法によってHCV除去を達成できたあとも肝発癌に対するスクリーニングを継続すべきであるとされています（肝臓 61;37-46:2020, C型肝炎診療ガイドライン第7版）。

今回も、C型肝炎治療に関する統計学的な解析は当科の矢田雅佳先生、データベース入力にはDS（ドクターセクレタリー）石橋幸恵さんが担当してくれました。この場を借りて謝意を表したいと思います。次号では、飯塚病院における肝炎患者の拾い上げに関する取り組みについて述べます。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
田中 紘介		●	○/●	●	
栗野 哲史	○		●		●
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） 8:00~11:00

