

## 論文の内容の要旨

論文題目 C型肝炎関連肝癌治療後抗ウイルス療法後の肝癌再発に関する検討

氏名 木下瑞希

### 【目的】

直接作用型抗ウイルス薬（DAA）によりC型肝炎関連肝癌治療後の患者においても安全かつ高確率にウイルス学的著効（SVR）が達成可能となった。しかし一方で肝癌根治治療後のDAA治療による肝癌再発促進について肯定的報告、否定的報告があり、未だ結論は出ていない。我々は以前、初発肝癌に対して根治的にラジオ波焼灼療法（RFA）施行後2年以内にDAA治療を受けた患者、インターフェロン（IFN）治療を受けた患者及び抗ウイルス療法を受けていない患者それぞれの肝癌再発率を比較し、DAA治療群は他の二群と比較して肝癌再発率が高いことを示した。この研究における対象患者は初回肝癌治療から抗ウイルス療法開始までの期間を2年以内と限定し、抗ウイルス療法開始前に肝癌再発を認めた患者や肝癌最終治療から2年以上経過している患者は除外していた。これは肝癌根治治療後ほとんどの患者にDAA治療が行われている現状においては非常に限定的な集団であった。そこで本研究では、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間を限定せず、複数回肝癌治療歴を有する患者も含め、より実臨床に則した集団を対象として、IFN治療後、DAA治療後の肝癌再発率、再発形式及び肝機能の推移について比較検討することを目的とした。

### 【方法】

1990年から2016年までにC型肝炎関連肝癌に対し根治的RFAを施行後、DAA治療を行った147人（DAA群：男性87人、女性60人、年齢中央値74歳）、IFN治療を行った156人（IFN群：男性117人、女性39人、年齢中央値65歳）を対象とした。抗ウイルス療法開始時を起点とした累積肝癌再発率をKaplan-Meier法で、肝癌再発のリスク因子をCox比例ハザードモデルで検討した。再発形式はBCLC（Barcelona Clinic Liver Cancer）病期分類に準じて以下の四群に分類して評価した。

- ・ステージ0：単発かつ径2センチ未満の肝内再発
- ・ステージA：単発かつ径2センチ以上あるいは3個以下かつ3センチ以下の肝内再発
- ・ステージB：3個超あるいは2-3個かつ3センチ超の肝内再発
- ・ステージC：肝外転移あるいは脈管侵襲

また肝癌再発時の各腫瘍マーカーの値（AFP値、AFP-L3値、DCP値）と抗ウイルス療法時点からの各腫瘍マーカーの上昇（ $\Delta$ AFP値、 $\Delta$ AFP-L3値、 $\Delta$ DCP値）をそれぞれ比較して評価した。さらに肝機能の評価として抗ウイルス療法開始時点から48週間までの非代償性化率、抗ウイルス療法開始時点から4・8・12週後のALT値の推移、24・48週後のアルブミン値・総ビリルビン値・血小板数の推移を評価した。

### 【結果】

DAA 群の患者は IFN 群と比較して有意に高齢で(74.4 vs. 65.3 歳,  $P < 0.001$ )、女性の割合が高く (41 vs. 25%,  $P = 0.005$ )、ALT 高値、血小板数低値、AFP-L3 高値であった。肝硬変を有する患者の割合は両群で有意差を認めなかった (IFN 群 76% vs. DAA 群 74%,  $P = 0.69$ )。DAA 群の患者は IFN 群と比較して有意に肝癌最終治療時の腫瘍径が小さく、単発である割合が高く、また肝癌複数回治療歴を有する割合が高かった。IFN 群で 47 人 (37%)、DAA 群で 135 人 (92%) が SVR を達成していた。また年齢、性別、血小板数、肝癌治療歴をマッチさせて両群からそれぞれ 61 人の患者を抽出しマッチング解析を行った。この際 AFP-L3 値のみ DAA 群で有意に高値であった ( $P=0.004$ )。観察期間中央値 IFN 群 7.2 年、DAA 群 1.8 年で、IFN 群の 136 人、DAA 群の 80 人に肝癌再発を認めた。累積肝癌再発率は IFN 群で 1 年後 39%、2 年後 61%、DAA 群で 1 年後 39%、2 年後 60%であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.43$ )。またマッチング解析の結果、累積肝癌再発率は IFN 群で 1 年後 46%、2 年後 70%、DAA 群で 1 年後 51%、2 年後 76%であり、両マッチング患者群間で累積肝癌再発率に有意差を認めなかった ( $P=0.68$ )。

患者全体の単変量解析において  $P < 0.10$  となったのは血清アルブミン低値、AFP 高値、AFP-L3 高値、DCP 高値、肝硬変、最終治療時の腫瘍数が複数であること、肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことであった。これらの因子で補正した多変量解析では AFP-L3 高値、肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことが抗ウイルス療法後肝癌再発の独立リスク因子であった。IFN 群の単変量解析において  $P < 0.10$  となったのは AFP 高値、AFP-L3 高値、肝硬変を有すること、肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いこと、SVR 達成であった。これらの因子で補正した多変量解析では肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことが IFN 治療後肝癌再発の有意なリスク因子であった。DAA 群の単変量解析において  $P < 0.10$  となったのは総ビリルビン高値、血清アルブミン低値、AFP-L3 高値、DCP 高値、複数回肝癌治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことであった。これらの因子で補正した多変量解析では肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始までの期間が短いことが DAA 治療後肝癌再発の独立リスク因子であった。

IFN 群と DAA 群の間で肝癌再発形式については有意差を認めなかった ( $P=0.70$ )。両群とも単発あるいは 3 個以内かつ 3 センチ以下 (ステージ 0 または A) の肝内再発が大部分を占め、IFN 群で 116 人 (85%)、DAA 群で 67 人 (84%) であった。肝外転移を認めたのは IFN 群で 1 人 (傍大動脈リンパ節転移)、DAA 群で 2 人 (1 人は胆管浸潤、もう 1 人は門脈腫瘍栓と多発肺転移) であった。肝内再発と肝外転移の両方を認めた患者はいなかった。肝癌再発時の腫瘍マーカーについては、AFP 値、 $\Delta$ AFP 値は二群間で有意差を認めなかった。AFP-L3 値は DAA 群で有意に高値であったが、 $\Delta$ AFP-L3 値は二群間に有意差を認めなかった。DCP 値は二群間で有意差を認めず、 $\Delta$ DCP 値は IFN 群で有意に高値であった。

SVR 達成の有無、肝癌治療歴、肝硬変の有無それぞれと肝癌再発率の関係についてサブグループ解析を行った。SVR を達成した患者 (以下 SVR 群) の累積肝癌再発率を SVR 未達成の患者 (以下非 SVR 群) の累積肝癌再発率と比較すると、IFN 群の SVR 群と非 SVR 群では  $P=0.08$

で有意ではないものの非 SVR 群の累積肝癌再発率が高い傾向を認めた。また DAA 群の SVR 群と非 SVR 群では  $P=0.48$  で有意差を認めなかった。両群の SVR 群同士を比較すると、IFN 群の SVR 群の累積肝癌再発率は IFN 群で 1 年後 35%、2 年後 53%、DAA 群の SVR 群では 1 年後 37%、2 年後 60%で、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.85$ )。肝癌初回治療後に抗ウイルス療法を導入された患者（以下肝癌初回治療群）と肝癌複数回治療後に抗ウイルス療法を導入された患者（以下肝癌複数回治療群）の累積肝癌再発率を比較すると、IFN 群の肝癌初回治療群と肝癌複数回治療群では  $P=0.004$ 、DAA 群の肝癌初回治療群と肝癌複数回治療群では  $P=0.01$  いずれも肝癌複数回治療群の累積肝癌再発率が有意に高値であった。両群の肝癌初回治療群の累積肝癌再発率同士を比較すると、IFN 群の肝癌初回治療群の累積肝癌再発率は 1 年後 35%、2 年後 54%、DAA 群の肝癌初回治療群では 1 年後 26%、2 年後 51%で、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.19$ )。両群の肝癌複数回治療群の累積肝癌再発率同士を比較すると、IFN 群の肝癌複数回治療群の累積肝癌再発率は 1 年後 45%、2 年後 71%、DAA 群の肝癌複数回治療群では 1 年後 49%、2 年後 66%で、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.57$ )。肝硬変を有する患者（以下肝硬変群）と肝硬変のない患者（以下非肝硬変群）の累積肝癌再発率を比較すると、IFN 群の肝硬変群と非肝硬変群では  $P=0.04$  で肝硬変群の累積肝癌再発率が有意に高値であり、DAA 群の肝硬変群と非肝硬変群では  $P=1.00$  で有意差を認めなかった。両群の肝硬変群の累積肝癌再発率同士を比較すると、IFN 群で 1 年後 41%、2 年後 65%、DAA 群で 1 年後 40%、2 年後 60% であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.22$ )。非肝硬変群の累積肝癌再発率は IFN 群で 1 年後 35%、2 年後 49%、DAA 群で 1 年後 37%、2 年後 60%であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.62$ )。

観察期間中央値 IFN 群 7.2 年、DAA 群 1.8 年で、IFN 群の 98 人、DAA 群の 11 人が死亡した。抗ウイルス療法開始後の生存率は IFN 群で 1 年後 98%、2 年後 96%、DAA 群で 1 年後 98%、2 年後 94%であり、二群間に有意差を認めなかった ( $P=0.13$ )。

抗ウイルス療法開始時点から 48 週後までに非代償化に至った患者の割合は IFN 群の SVR 群で 0%、非 SVR 群で 7.3%、DAA 群の SVR 群で 0%、非 SVR 群で 8.3%であった。IFN 群、DAA 群いずれにおいても SVR を達成した患者の中で抗ウイルス療法開始時点から 48 週後までに非代償性化に至った患者はいなかった。

IFN 群、DAA 群ともに投与開始から 4 週後に ALT 値の有意な低下を認めた (IFN 群、DAA 群ともに  $P<0.001$ )。DAA 群では投与開始から 24 週後に血清アルブミン値の有意な上昇を認めた ( $P<0.001$ )。IFN 群全体では投与開始から 48 週後までに血清アルブミン値の有意な変化を認めなかった。IFN 群の SVR 群においても血清アルブミン値の有意な変化を認めなかった。IFN 群、DAA 群のいずれにおいても投与開始から 48 週後までに総ビリルビン値の有意な変化を認めなかった。IFN 群では投与開始から 24 週後までに血小板数の有意な低下を認めた ( $P<0.001$ )。DAA 群では投与開始から 48 週後までに血小板数の有意な変化を認めなかった。

#### 【結論】

C 型肝炎関連肝癌根治治療後に DAA 治療を施行された患者と IFN 治療を施行された患者の間

で、早期の肝癌再発率、再発形式については有意差を認めなかった。抗ウイルス療法開始後の肝癌早期再発の独立リスク因子は抗ウイルス療法開始時 AFP-L3 高値、肝癌複数回治療歴、肝癌最終治療から抗ウイルス療法開始が短いことであった。短期的には抗ウイルス療法レジメンやそのウイルス学的効果よりも抗ウイルス療法開始時点での肝癌治療歴や腫瘍マーカーが肝癌再発に影響を及ぼすと考えられる。また一方で C 型肝炎ウイルスを駆除することにより肝機能温存が温存され予後改善に寄与する可能性がある。今後は肝癌治療後に DAA 治療を施行された患者のさらなるフォローアップを継続し、肝癌の後期再発や長期的予後の検討が望まれる。