

審査の結果の要旨

氏名 木下 瑞希

直接作用型抗ウイルス薬（DAA）により C 型肝炎関連肝癌（C 型肝炎）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が、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。本研究は、初発・再発 C 型肝炎に対し当科にて根治的ラジオ波焼灼療法（RFA）施行後に初回の抗ウイルス療法として DAA 治療を行った 147 人（DAA 群）、インターフェロン（IFN）治療を行った 156 人（IFN 群）を対象として肝癌再発率、再発形式及び肝機能の推移について比較検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. IFN 群は男性 117 人、女性 39 人、年齢中央値 65 歳、DAA 群は男性 87 人、女性 60 人、年齢中央値 74 歳であった。IFN 群で 47 人（37%）、DAA 群で 135 人（92%）が SVR を達成していた。
2. 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、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% で二群間に有意差を認めなかった（ $P=0.43$ ）。
3. 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（ $P=0.68$ ）。
4. 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、肝癌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。
5. 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。

6. 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。
7. 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 ( $P=0.85$ )。
8. 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  $P=0.01$  で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 ( $P=0.57$ )。
9. 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 ( $P=0.62$ )。
10. 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 ( $P=0.13$ )。
11. 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 週後までに非代償化に至った患者はいなかった。
12. 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。

以上、本論文は実臨床に則した集団を対象として C 型肝癌根治治療後の DAA 治療は IFN 治療と比較して肝癌再発を促進することはないことを示し、また C 型肝炎ウイルス駆除により肝機能が温存され予後改善に寄与する可能性を示唆した。本研究は C 型肝癌治療後の抗ウイルス治療、予後改善に重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。