

博士論文（要約）

B型肝炎・C型肝炎を背景とする肝細胞癌に対する
抗ウイルス療法と予後改善効果に関する研究

南 達也

背景と目的：肝細胞癌は世界的に主要な悪性新生物による死因の一つであり、癌による死亡原因の第 3 位を占め、日本を含めてアジアはその多発地域である。肝細胞癌はその大半は B 型肝炎ウイルスおよび C 型肝炎ウイルスによる慢性肝炎、肝硬変を背景として発生し、B 型肝炎および C 型肝炎による肝細胞癌は全体の 80%を占めている。これまでに肝細胞癌の予後改善のための取り組みとして、肝細胞癌の高リスク群である慢性肝障害患者に対する超音波や CT を用いてのサーベイランス、治療後の再発サーベイランス、再発抑制・肝機能温存による予後延長効果を期した抗ウイルス療法が行われてきた。B 型肝炎関連肝細胞癌（以下、B 型肝炎癌）に対する核酸アナログ（以下、NA）療法や C 型肝炎関連肝細胞癌（以下、C 型肝炎癌）に対するインターフェロン（以下、IFN）療法は肝細胞癌再発を抑制するだけでなく、生命予後改善に有効であるという報告がなされている。しかし、これらの臨床試験に参加できるのは選択基準を満たした患者のみであり、実地臨床において、根治的局所療法を施行された肝細胞癌患者の予後が実際に改善されたのかどうかについて、十分な検証はなされていない。本研究では、当科で過去 20 年間に根治的に経皮的局所療法を施行した B 型肝炎癌、C 型肝炎癌の予後の推移を、それぞれの抗ウイルス療法の効果および施行状況に焦点をあて、比較検討した。また、B 型肝炎癌については NA 施行状況別、C 型肝炎癌については IFN 療法効果別にみた再発、予後を比較検討し、抗ウイルス療法の再発抑制効果、予後改善効果について検討した。

対象と方法：1990 年 1 月から 2009 年 12 月までに東京大学医学部附属病院消化器内科において、原発性肝細胞癌と診断され初回治療として経皮的局所治療を根治的に施行した B 型肝炎癌 166 人、C 型肝炎癌 1219 人を対象とした。初回治療を施行した年代により 3 群に分け、1990 年から 1995 年をコホート 1、1996 年から 2002 年をコホート 2、2003 年から 2009 年をコホート 3 とした。また、B 型肝炎癌については、NA 施行状況別に分けた検討も行った。すなわち、発癌前より NA 投与していた群、発癌後より NA 投与を開始した群、NA 非投与群の 3 群に分けた。C 型肝炎癌については、IFN 療法により SVR を得ることによる予後改善効果の検討のため、発癌後 IFN を施行し効果が得られなかった群（IFN NR 群）を比較対象として検討を行った。また、再発抑制効果についても検討を行った。累積生存率および再発率は Kaplan-Meier 法を用いて検討し、群間差をログランク検定により比較検討した。初回治療年代別コホートと予後との関連、抗ウイルス療法施行と効果による予後との関連については多変量解析を行った。

結果：C 型肝炎癌の平均年齢は B 型肝炎癌よりも 8 歳高く、男性の割合は B 型肝炎癌の方が C 型肝炎癌よりも高

かった(78 vs 62%, $p<0.001$)。コホート別の患者背景では、B 型肝炎、C 型肝炎の平均年齢はともに上昇していた(コホート 1-3 でそれぞれ B 型肝炎; 52.4, 60.1, 61.0 歳, $p=0.002$. C 型肝炎; 63.3, 67.7, 69.9 歳, $p<0.001$)。NA 製剤を投与された B 型肝炎患者の割合は 2 人 (11%)、24 人(49%)、80 人(82%) とコホート 1, 2, 3 の順に増加した($p<0.001$)。ウイルス学的著効はコホート 1, 2, 3 それぞれにおいて 1 人(50%)、18 人(75%)、62 人(78%)で得られた。肝細胞癌治療後に IFN 療法を受けた C 型肝炎患者の割合はコホート 1, 2, 3 の順に、34 人(18%), 35 人(8%)、84 人(14%)と低率なままであった。そのうち、SVR が得られたのは、13 人(38%)、13 人(37%)、31 人(37%)であった。1385 人(B 型肝炎 166 人/C 型肝炎 1219 人)のうち、経過観察期間中に、868 人(B 型肝炎 71 人/C 型肝炎 797 人) が死亡し、83 人(B 型肝炎 9 人/C 型肝炎 74 人) は不明となった。死因は、癌死が 475 人(B 型肝炎 49 人/C 型肝炎 426 人)、肝不全が 205 人(B 型肝炎 12 人/C 型肝炎 193 人)、非肝関連死が 188 人(B 型肝炎 10 人/C 型肝炎 178 人) であった。B 型肝炎患者の死因は主に癌死であった。C 型肝炎患者は非肝関連死が多く、時代がすすむにつれ増加する傾向が認められ($P=0.09$)。時代が進むにつれて、B 型肝炎の予後は有意な改善が認められた (5 年生存率はコホート 1-3 の順に 52.6, 61.1, 81.6%, $p<0.001$)。一方、C 型肝炎の予後改善は有意ではなかった (5 年生存率はコホート 1-3 の順に 55.6, 58.8, 61.61%, $p=0.12$)。B 型肝炎の予後は、多変量解析においてコホート 1 に対するコホート 3 の死亡リスクは 0.30 (95%信頼区間 : 0.16-0.58. $P<0.001$)と、時代がすすむにつれ予後の著明な改善が示された。一方、C 型肝炎では、多変量解析においてコホート 1 に対するコホート 3 の死亡リスクは 0.75 (0.61-0.93, $P=0.01$)と、時代がすすむことによる予後の改善は軽度にとどまっていた。

抗ウイルス療法施行別にみた B 型肝炎については、NA 非投与群では肝不全死が 9 人(28%)であるのに比して、発癌前 NA 投与群では 0 人、発癌後 NA 投与群では 3 人(11%)と減少している傾向が認められた。

IFN 効果別の C 型肝炎の死因では発癌後 IFN NR 群では肝不全死が 15 人(39%)であるのに比して、発癌後 SVR 群では 2 人 (11%)、SVR 後発癌群では 0 人と、減少している傾向が認められた。

B 型肝炎の予後は、NA 非投与群に比して、発癌前 NA 投与群、発癌後 NA 投与群で有意な改善が認められた (5 年生存率はそれぞれ 56.2, 91.1, 77.6%, $p<0.001$)。一方、IFN 効果別にみた C 型肝炎の予後は発癌後 IFN NR 群に比して、発癌後 IFN SVR 群、SVR 後発癌群では予後が改善される傾向が認められた (5 年生存率はそれぞれ 83.7, 89.1, および 96.9%, $p=0.06$)。

B型肝炎の予後は、多変量解析において、NA非投与群に対する発癌前NA投与群の死亡リスクは0.20 (95%信頼区間: 0.07-0.57, $p=0.003$)、発癌後NA投与群の死亡リスクは0.37 (22-0.64, $p<0.001$)と、NA使用により予後は著明に改善することが示され、また、NAを早期に導入することは予後延長に寄与することが示された。IFN療法効果別にみたC型肝炎の予後は、多変量解析において、発癌後IFN NR群に対する発癌後IFN SVR群の死亡リスクは0.60 (95%信頼区間: 0.33-1.07, $p=0.08$)と、有意ではないが、予後改善の傾向が認められた。

B型肝炎166人のうち、経過観察中に再発をきたしたのは119人であった。初回治療後2年以内の再発を早期再発、2年以降の再発を後期再発と定義した。NA投与群、発癌前NA投与群、発癌後NA投与群で早期再発、後期再発ともに有意差は認められなかった (それぞれ $p=0.67$, $p=0.89$)。一方、IFN療法効果別にみたC型肝炎患者群185人のうち、経過観察中に再発をきたしたのは152人であった。早期再発、後期再発ともに有意差は認められなかった (それぞれ $p=0.40$, $p=0.19$)。

考察: 本研究はC型肝炎の予後の改善は軽度である一方で、B型肝炎の予後は劇的に改善したことを示している。時代がすすむにつれて、予後が改善したのは、スクリーニングシステムの環境整備や超音波機器の進歩、PEITからRFAへの移行という治療法の進歩、そして抗ウイルス療法の進歩があげられる。一方、時代がすすみ、対象者の高齢化のため生存に不利になるという面もある。本邦におけるC型肝炎患者の高齢化は顕著で、非肝関連死が増加しているのは高齢化の影響を反映しているものと思われる。

B型肝炎、C型肝炎に対して上述のように、予後改善のため同様の取り組みを行ってきたが、予後の推移に違いが生じている。その最大の原因は、抗ウイルス療法の実行可能性とウイルス学的効果であると思われる。NAは特に副作用もなく、肝機能の低下したB型肝炎患者に対しても投与可能であり、多くの症例でウイルス学的著効が得られる。一方、C型肝炎に対するIFN療法は副作用の発生率が高く、特に肝線維化進行例ではSVR率も低く、高齢者には副作用も多い。C型肝炎治療後のIFN療法による予後改善効果の報告がなされているが、以上の理由から、実臨床での適応はかなり限定的である。実際に本研究において肝細胞癌治療後にIFN療法を施行されたC型肝炎患者の割合は全体の13%にとどまっていた。SVRが得られたのはさらに少ない。現在、IFNを使用しないレジメが開発され、副作用が少なくウイルス学的効果も高いことが報告されている。今後、C型肝炎に対するより安全で効果的なレジメがC型肝炎の予後の改善をもたらすことが期待される。

B 型肝炎においては抗ウイルス療法により予後改善効果が得られ、また、C 型肝炎では IFN 療法により SVR を得ることが予後改善につながる可能性が示された。抗ウイルス療法により肝炎ウイルスを抑制することが肝細胞癌の予後改善につながる機序については、まず、肝予備能の温存が挙げられる。実際に、肝不全死が減少している傾向が認められた。また、肝細胞癌の再発に対して繰り返しの治療が可能となることで、予後改善効果が得られたことが推察される。再発抑制効果についてだが、肝細胞癌の再発様式には、2 通りあると考えられている。肝内転移病変と、残肝から新たに発生した *de novo* 癌である。早期再発（2 年以内）と後期再発（2 年以降）の 2 つに分けられ、前者は肝内転移や腫瘍進展、後者は *de novo* 癌に関連するという報告がなされている。早期および後期の再発抑制効果を検討したが、本研究ではともに再発率に有意差は認められなかった。初回の再発率に有意差は認められなかったが、その再発に対する治療後の再発、再々発を検討するかどうかについては、正確な統計学的検定方法が見出せず、今後の検討が必要である。

結論： B 型肝炎では抗ウイルス療法により予後延長効果が得られ、C 型肝炎では IFN 療法により持続的ウイルス学的著効が得られることで、予後延長効果が得られる可能性が示された。B 型肝炎に対する NA 療法は安全で効果が高いため、広く導入されたが、C 型肝炎に対する IFN 療法の適応は限定的であった。C 型肝炎に対する安全で効果の高い治療薬が開発され始めており、C 型肝炎に対する耐用性、ウイルス学的効果、および予後改善効果について検討することが今後の課題である。