

論文の内容の要旨

論文題目 C型肝炎 SVR 後の肝病変改善度の経時的解析

中込良

[序文]

C型肝炎では肝の炎症に伴って肝の線維化が発生することが知られており、肝線維化は長い年月をかけて徐々に進行し、最終的に肝硬変に至る。一方で、インターフェロン治療によりC型肝炎ウイルス駆除に成功した場合は、肝線維化の改善が認められたという報告がある。

肝線維化の評価は生検による組織診断がゴールドスタンダードだが、2000年代初頭より、肝弾性値を測定することが肝生検の代替手段となり得るといった報告が続いた。

C型肝炎ウイルス治療薬としてインターフェロンが長らく用いられてきたが、直接作用型抗ウイルス薬(Direct-acting antiviral agents, DAA)が2014年に発売され、インターフェロンより優れたSVR (Sustained virological response)率が得られている。インターフェロンでは治療が困難であった、高齢者や線維化の進行した肝硬変患者でのSVRが増えることが予想されるが、これら肝発癌の超高危険群においてもC型肝炎ウイルス駆除が肝発癌の減少をもたらすかについては、いまだ明らかになっておらず、またDAAで得られたSVR後の肝病変の経過が、インターフェロンでのそれと差異があるのかについても不明である。DAAによる肝病変の経過を検討するにあたり、すでにSVRが得られているC型肝炎患者の経過を後向きに解析し比較対象とすることで、今後の研究の礎となると考えた。そこで今回我々はC型肝炎患者における肝弾性値の経時的変化を解析した。

[対象と方法]

1) 倫理規定

本研究は文部科学省、および厚生労働省によって公表されている疫学研究に関する倫理ガイドラインに則り執り行われている(東京大学医学部倫理委員会承認 0960-(2)および2058-(1))。

2) 対象患者

2004年12月から2005年1月までに当院消化器内科を受診したHCV抗体陽性患者984人のうち、除外基準に当てはまる患者を除いた866人について、肝弾性値測定後に経過観察を行い、肝発癌リスクが肝弾性値によって層別化できることを報告した。この866人のコホート(以

下コホート1)と、これら 866 人以外に 2014 年 9 月から 2015 年 8 月までに当院で肝弾性値測定を行った HCV 抗体陽性患者 526 人(以下コホート 2)を検討候補とした。

3) 肝弾性値測定

肝弾性値測定は FibroScan®(Echosens, Paris, France)の M プローブを用いた。肝弾性値の単位は kPa で表示され、中央値ならびに四分位範囲が得られる。上限は 75 kPa であり下限は 1.5 kPa である。

4) 検討した臨床パラメータ

本研究では下記に列挙する臨床パラメータについて検討した。年齢、性別、body mass index (BMI)、肝弾性値、総ビリルビン値、アルブミン値、aspartate aminotransferase (AST)値、alanine transaminase (ALT)値、alkaline phosphatase (ALP)値、gamma-glutamyltransferase (GGT)値、血小板数、prothrombin 時間(PT)、alpha-fetoprotein (AFP)値、糖尿病の有無、抗ウイルス治療の有無。複数回測定した肝弾性値については、初回測定値、最終測定値を採用し、肝弾性値の年率変化率を計算した。

また SVR が得られた患者については、抗ウイルス治療前 1 年以内の測定、SVR 確認後 1 年以内の測定がある場合も検討対象とした。各臨床的因子は肝弾性値初回測定日前後 1 週間の測定値を採用し、AST 値、ALT 値、血小板数、AFP 値については、肝弾性値の最終測定日前後 1 週間の測定値も検討した。

5) 患者フォローアップ

初回肝弾性値測定日を経過観察開始日とし、2015 年 2 月 28 日時点までの経過を後ろ向きに解析した。HCC を発症した患者は、HCC 診断前の最終肝弾性値測定日までを観察期間とした。

6) 統計学的手法

カテゴリー変数に関しては Pearson の χ^2 検定、または Fisher の直接確率検定を用いて行った。群間比較は連続変数に関しては t 検定、または Wilcoxon 検定を用いた。

肝弾性値の初回測定値、最終測定値の 2 点間について検討し、年率変化率を計算した。肝弾性値悪化に関連する因子を検討するため、ロジスティック回帰分析を用いて単変量解析を行い、その後多変量解析を行った。単変量解析・多変量解析の結果はオッズ比(odds ratio, OR)、および 95%信頼区間(confidence interval, CI)で表記した。

統計解析は R software を用いて行い、すべての解析は両側検定で行い、P 値 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

[結果]

1) 患者背景

コホート 1 866 人と、コホート 2 526 人を合わせた 1392 人のうち、除外基準に当てはまる 682 人を除き、710 人を解析対象とした。非 SVR 群が 556 人、SVR 群が 154 人であり、非 SVR 群では抗ウイルス治療歴があるものの SVR に至らなかった患者が 86 人(15.5%)いた。

2) 肝弾性値の経時的変化

対象患者全体において、肝弾性値の推移を検討した。観察期間中央値 6.1 年間で、710 人中 357 人(50.3%)で上昇、353 人(49.7%)で低下していた。年率 0.1%上昇していた。

SVR 群では、観察期間中央値 6.7 年間で、154 人中 25 人(16.2%)で上昇、129 人(83.8%)で低下し、年率 6.5%低下していた。

非 SVR 群のうち 86 人の患者で観察期間中に抗ウイルス治療歴があり、抗ウイルス治療の有無に着目して 2 群に分けて解析した。抗ウイルス治療歴のない患者群では観察期間中央値 6.0 年間で、470 人中 290 人(61.7%)で上昇、180 人(38.3%)で低下し、年率 2.2%上昇であった。抗ウイルス治療歴はあるが SVR に至らなかった患者群は、観察期間中央値 6.0 年間で、86 人中 42 人(48.8%)で上昇、44 人(51.2%)で低下し、年率 0.1%低下していた。

3) 肝弾性値上昇に関連する因子

肝弾性値上昇に関連する因子についてロジスティック回帰分析で単変量解析を行ったところ、SVR の有無、年齢 > 64 歳、初回肝弾性値 >7.3 kPa の 3 つの因子が有意に関連していた。また多変量解析では、SVR の有無、初回弾性値 >7.3 kPa の 2 つの因子が有意な関連を認めた。

次に非 SVR 群、SVR 群のそれぞれの群について同様の多変量解析を行ったところ、非 SVR 群では初回弾性値 >7.3 kPa と ALT >39 U/L が、SVR 群では初回弾性値 >7.3 kPa が有意な関連を認めた。

4) 臨床的因子の経時的変化

血小板数、AST、ALT、AFP の初回測定値と最終測定値の比較について検討した。

血小板数は、対象患者全体では有意な変化を認めなかったが、非 SVR 群で $1.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 低下し、SVR 群で $1.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ 上昇していた。また非 SVR 群の中で抗ウイルス治療を行わなかった患者群でも有意に低下していた。AST、ALT、AFP については、SVR 群で有意に低下していた。

[考察]

病理診断による肝線維化ステージと肝弾性値には強い相関関係があることが報告されている。本研究では、非 SVR 群、SVR 群それぞれ年率 1.8%上昇、6.5%低下していたことが分かり、非 SVR 群では抗ウイルス治療の有無でも検討し、抗ウイルス治療未施行群では年率 2.2%上昇し、施行群では年率 0.1%低下した。この結果は既報と概ね合致する。

肝弾性値の経時的変化に関連する因子として、非 SVR 群、SVR 群ともに初回弾性値 >7.3 kPa が得られた。FibroScan®による肝弾性値測定は、肝線維化の非常に軽い群の測定精度に限界があると一般に考えられており、線維化の軽い群においては、軽微な線維化の改善を検出することが困難であると推定される。

血小板数において、抗ウイルス治療のない非 SVR 群では有意に低下し、SVR 群では有意に上昇していた(いずれも $P=0.03$)。そして同観察期間、同患者群における肝弾性値の経時的変化は同様に有意な上昇ならびに有意な低下を認めていた(いずれも $P<0.001$)。このことは、肝弾性値測定が行われる以前は、肝線維化の進展を把握する際には血小板数が有用であるとされていたが、

肝弾性値も血小板数と同様に優れた指標になり得ることを示している

本研究において、抗ウイルス治療により SVR が得られた患者については肝弾性値の改善が認められ肝病変の改善が示唆されたが、DAA による SVR 例について現在データを集積中である。すでに当院における抗ウイルス治療未施行の C 型肝炎患者に対して、スクリーニングの肝弾性値測定を開始しており、今後 DAA 終了後の肝弾性値測定を随時行う予定である。今回得られたデータは、DAA 後の線維化改善評価の対照として用いる予定である。

結論として、C 型肝炎患者の肝弾性値の経時的解析は、肝線維化の変化を評価するのに非常に有用である。さらには DAA による SVR という未知の病態の解明にも役立つことが期待される。