

論文の内容の要旨

論文題目 遺伝子型別にみた C 型肝細胞癌の予後とインターフェロン治療の影響

指導教官 小俣政男 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 8 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 赤松 雅俊

[研究の背景および目的]

1989 年に C 型肝炎ウイルスが発見され、HCV ウイルスが non-A, non-B ウイルスの多数を占め、肝硬変と肝癌を引き起こす事が明らかになった。HCV-RNA ウイルスは多くの遺伝子型が存在し、HCV-RNA のウイルス量を測定する技術も確立されている。

ジェノタイプ 1b 型の HCV 感染は肝障害度の進展の速度に関連し、結果として肝細胞癌のリスクが高いと考えられてきた。しかしながらこの問題は意見が分かれている。例えば、いくつかの研究によればジェノタイプ 1b 型感染は他のジェノタイプに比較して肝臓の線維化がより進行しており、肝癌発生のリスクが高いとされている。他の研究では HCV ジェノタイプと組織学的進行度や肝癌発生のリスク、肝移植後の肝炎の関連はないとする相反した研究も報告されている。

近年の内科学、外科学的進歩により、癌組織はしばしば根治的に治療されている。しかしながら残肝組織は高率な肝癌再発のリスクがある。もしジェノタイプ 1b が肝細胞癌発生のリスクが高いと考えられれば、初発肝癌が根治的に治療された後の再発率はジェノタイプ 1b でより高くなるはずである。同様にジェノタイプ 1b と肝障害の急速な進行の関連があると仮定すれば、結果として肝不全への進行率がジェノタイプ 1b で高くなると考えられる。このように HCV に関連した肝細胞癌はジェノタイプにより異なるかもしれない。第 1 にこの研究は肝細胞癌治療後の肝癌再発率と生存率をジェノ

タイプとウイルス量の観点から調査した。

第2の研究としてC型肝癌患者とインターフェロン(IFN)治療が予後に及ぼす影響について調査を行った。

[方法]

研究 1:対象は1993年1月から1999年12月まで東大病院消化器内科に入院した初発C型肝細胞癌患者が連続的に登録された。HCV感染はHCV抗体が陽性かつHCV-RNAが陽性の場合と定義した。大酒家(>80g/日)、B型肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変のような他の肝疾患を合併した患者は除外した。他の病院で初回治療を受けた患者や以前IFN治療を受け既にウイルスが消失している患者も除外した。観察期間中に肝癌治療後に18人の患者がIFN治療を受けておりそれも除外した。以上より合計371人、男性258人、女性113人年齢中央値66歳(37-88歳)が本研究に登録された。腫瘍生検された肝細胞癌はエドモンドソン分類で分類した。肝細胞癌の腫瘍マーカーはAFP、AFPレクチン分画、PIVKA-IIを測定しカットオフ値をそれぞれ100ng/ml, 10%, 40 IU/lとした。

HCVジェノタイプはドットプロットアッセイやセロタイプ分類により決定した。日本ではHCVの大多数がgenotype 1b, 2a, 2bであり、他のgenotypeは稀である。したがって、われわれはセロタイプ分類についてはgenotype 1bがセロタイプ1型に相当するとし、genotype 2aとgenotype 2bをセロタイプ2型と判定した。

血清HCV-RNAはCRT-PCR法を用いて定量されるか、アンプリコアHCVアッセイを用いて定量された。HCVウイルス量は高ウイルス量群と低ウイルス量群に分類した。低ウイルス量は 10^5 copies/50 μ lまたは100kIU/ml未満とされ、高ウイルス量はそれ以上とした。

371のうち346人が根治的加療を受けた。265人がPEIT、36人がPMCT、42人がRFA、3人が外科的切除によって加療され、その内307人が全ての腫瘍を完全に焼灼または切除された。一方39人は腫瘍が残存した。

371人のうち25人は腫瘍数や遠隔転移、肝機能の低下の為、根治的治療を受けなかった。23人はTAEを受け、2人は全身化学療法を受けた。

初回治療後、AFP、AFP-L3、PIVKA-IIの腫瘍マーカーを1-2ヶ月毎に測定し、腹部エコーを3ヶ月毎に行い、腹部CTを4-6ヶ月毎に撮影することで肝癌再発が規則正しく調べられた。再発が発見された時は再治療が行われた。条件があればPEIT、PMCT、RFAが行われた。それに合わなければTAE、全身化学療法、放射線治療が行われた。

研究 2:1993年1月から2004年2月まで合計1306人のHCV-Ab陽性の入院患者を対象とした。それらの中で234人は過去にIFNの治療歴があった。18人がSVRの状態、216人がnon-SVRであった。肝癌治療入院後、腫瘍を根治的に焼灼した患者64人にIFNを投与した。患者は5つのグループに分けた。肝癌発症以前にIFNの

投与を受けていた群で SVR はグループ A, non-SVR はグループ B とした。グループ C とグループ D は肝癌治療後に IFN 投与を受けた群で SVR はグループ C, non-SVR はグループ D。対象群グループ E は IFN 治療を受けていない Child-Pugh A の患者とした。

度数分布の差異は χ^2 検定や Fisher 検定で行った。平均の差異は t 検定で評価した。生存期間は肝癌の初回治療日から計算した。生存曲線と再発曲線は Kaplan-Meier 法も用いて計算し、log-rank 法で検定した。生存、再発予測因子は Cox 比例ハザードモデルを用い計算した。P<0.05 を有意とした。

[結果]

研究 1: HCV ジェノタイプは 328 人で測定されていた。ジェノタイプ毎の患者数は 1a が 2(0.61%), 1b が 266(81.2%), 2a が 48(14.6%), 2b が 12(3.66%) だった。セロタイプは 351 人で測定されていた。タイプ 1 は 280 人(79.8%), タイプ 2 は 71 人(20.2%) だった。316 人の患者はジェノタイプとセロタイプの両方が測定されていた。全体で 291 人(78%) の患者がタイプ 1 で 72 人(19%) がタイプ 2 だった。8 人が決定できなかった。

タイプ 1 とタイプ 2 では年齢、性、腫瘍数、腫瘍径、TMN stage, 飲酒歴、肝障害度、肝機能、腫瘍マーカー、初回治療内訳に有意差を認めなかった。

ウイルス量は 307 人で RT-PCR 法で測定され、64 人は Amplicore 法で測定された。201 人(54%) の患者は高ウイルス量群で、170 人(46%) の患者は低ウイルス量群であった。ウイルス量別に背景が比較された。高ウイルス量群の方がプロトンポンプ阻害剤の使用頻度が高く(P=0.001)、DCP 陰性例が多かった(P=0.001)。その他の項目は両群で違いは認められなかった。

患者は平均 5.3±2.7 年観察された。371 人の肝癌患者の 1, 3, 5 年生存率は 92.4%, 71.7%, 48.9% であった。タイプ 1 とタイプ 2 の患者で生存に有意差は認められなかった(P=0.391)。高ウイルス量群と低ウイルス量群でも両群に有意差を認めなかった(P=0.913)。死因は癌死が最も多く、肝不全死がそれに続いていた。死因の分布はジェノタイプとウイルス量間で差異は認めなかった。

PEIT, PMCT, RFA, 外科切除で根治した 307 症例で再発期間が調査された。307 人中でセロタイプ別(P=0.212)、ウイルス量別(P=0.817)で両群で有意差を認めなかった。307 人の 1, 3, 5 年無再発生存率は 77.3%, 34.2%, 15.5% だった。初回治療で根治的治療を行った患者の割合はタイプ 1 とタイプ 2 で同様であった(245/289, 61/72 P=0.991)。無再発生存率は両群で有意差はなかった(P=0.472)。高ウイルス量群と低ウイルス量群で根治的治療の率は同様であった(144/170, 166/201 P=0.736)。無再発生存率は両群で有意差は認めなかった(P=0.911)

生存と無再発生存に対するジェノタイプとウイルス量の効果が Cox 比例ハザードモデルを用いて調べられた。肝癌治療前の年齢、肝癌の分化度、肝機能、AFP が生存に参与していたが、ジェノタイプ(risk ratio: 1.062 P=0.814) やウイルス量(1.011, P=0.958)

は関与していなかった。無再発生存については、性別、AFP が肝癌再発に関与していた。ジェノタイプ(risk ratio 1.145 P=0.505), ウイルス量(0.945 P=0.736)は寄与していなかった。

研究 2:IFN無治療で Child-Pugh 分類 A のグループ E の累積生存率(3,6,9 年)は 77.2%, 45.9%,23.3%だった。これと対照的にグループ A 群は 94.1%, 85.6%, 85.6%だった。グループ B 群は 79.8%, 53.2%, 35.8%, グループ C 群は 93.8%, 81.3%, 57.8%, グループ D 群は 91.4%, 67.8%, 52.8%だった。

各群は癌死と肝不全死が主な死因であった。肝不全死がグループ B で 10 症例(13.5%), グループ D で 8 例(40.0%),グループ E で 28 例(14.0%)認められた。いずれも HCV 感染は持続していた。対照的にグループ A とグループ C では肝不全死はみとめられず、それらは肝癌治療前後で SVR の状態だった。

多変量解析ではグループ A とグループ C はそれぞれオッズ比 0.225(95%CI 0.056-0.910, P=0.036)、0.467(95%CI 0.226-0.965 P=0.040)で生存期間に関与していた。

続いて、累積無再発生存率を肝癌根治治療できたグループで解析した。グループ A 15 人(グループ A'), グループ B で 176 人(グループ B'), グループ C とグループ D すべての患者とグループ E 399 人(グループ E')を対象とした。再発に関してはこれら 5 群で著明な差は認められなかった。そこでグループ A' とグループ B', グループ C とグループ D で別々に比較した。無再発生存率はグループ A' の方がグループ B' よりよい傾向が認められたが、有意差はなかった(P=0.06)。しかしながら 2 年目以降では生存率のグラフで両群に開きがみられた。グループ C とグループ D より無再発生存率が高かった(P=0.04)

[考察]

われわれは HCV ジェノタイプとウイルス量が C 型肝炎患者の予後に影響を与えるか否かについて分析した。今回の結果はこれらの因子が肝癌患者の生存や再発に関連しないことを示した。

IFN 治療により、肝癌の予防に加えて、慢性 C 型肝炎の患者間で肝硬変からの転換と肝不全死を回避させることが可能と思われる。この効果は肝癌が発症し、癌治療後の患者においても期待でき、実際、この研究においてコントロール群に比較した肝癌発症前や発症後に SVR となった患者においても生存率を改善した。

われわれは SVR の患者では肝癌再発率が下がると期待した。しかしながらグループ A' とグループ B' 間に差異は認めなかった。しかし観察後期では各群間で差が開く傾向があった。SVR は早期の再発と考えられる肝内転移には影響を与えないが、後期の再発と考えられる多中心性発生を抑制しているのかもしれない。

現研究では SVR とならなかった IFN 治療は予後にわずかな影響しか及ぼさない。そして IFN 本来の目的は可能であれば SVR とするべきことも示唆している。