

【論文内容の要旨】

A novel formula used for predicting hepatocellular carcinoma after the achievement of sustained virologic response by direct-acting antivirals in patients with chronic hepatitis C

C型慢性肝炎患者における直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス学的著効達成後の肝細胞癌の予測に用いられる新しい計算式

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 吉田 祐士

PLOS ONE 第18巻 第9号 (2023) 掲載

【背景・目的】

C型慢性肝炎は肝発癌のリスクとなる。近年C型慢性肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬(DAA)を用いたインターフェロンフリー療法が世界中で承認されている。DAA治療の進歩により、治療期間の短縮、安全性の向上だけでなく、高齢や慢性腎臓病などの患者状態に関係なく、ウイルス学的著効(SVR)率の劇的な上昇を可能にしてきた。一方でSVR獲得後であっても肝発癌は報告されており、SVR後の患者数が著増する中で、SVR後の肝発癌におけるスクリーニング法はより重要になる。

我々はこれまでC型慢性肝炎患者の肝線維化を予測する new formula score を報告した。この new formula score が SVR 後肝発癌の予測にどのように寄与するかを検証することを本研究の目的とした。

【方法】

対象は2014年以降に日本医科大学千葉北総病院でC型慢性肝炎・代償性肝硬変に対してDAA治療を施行しSVR12判定が可能であった351例のうち、基準を満たした299症例とした。肝線維化予測モデルとしてFibroScanの結果を基に作成した new formula score = $-6.154 + 1.166 \times \ln \text{type IV collagen 7S} + 0.526 \times \ln \text{hyaluronic acid} + 1.069 \times \text{WFA} + \text{Mac-2 BP}$ を用いた。DAA治療後、すべての患者は腹部超音波検査、腹部造影CT検査、腹部造影MRI検査のいずれかを少なくとも年に2回受けた。

【結果】

対象は、男性172例、女性127例、年齢の中央値は68歳(27-90歳)、肝硬変症例を59例含む計299例を対象とした。そのうちHCCの既往症例25例、既往のない症例274例であった。累積肝発がん率はSVR後1,2,3,4,5年でそれぞれ4.3%, 7.5%, 9.7%, 10.7%, 12.5%であった。HCCの既往症例の累積肝発癌率は既往のない症例に比して有意に高値であった($p=2.52 \times 10^{-26}$)。

SVR後の肝発癌に関連する因子の多変量解析では、HCCの治療歴($p = 4.72 \times 10^{-8}$)、 γ GTP($p = 0.010$)、new formula score($p = 0.049$)、ALBI($p = 0.040$)が独立因子として抽出された。

新規肝発癌の解析の結果、new formula scoreの肝発癌に関連する至適 cut off 値はROC解析で-0.214となった。新規累積肝発癌を比較したところ、new formula scoreが-0.214未満の症例で1,2,3,4,5年においてそれぞれ0%, 0.6%, 0.6%, 2.2%, 4.8%であるのに対し、new formula scoreが-0.214以上の症例においては、1,2,3,4,5年でそれぞれ5.4%, 10.8%, 15.3%, 15.3%, 15.3%であり有意に高かった(Log-rank test; $p=2.12 \times 10^{-4}$)。

【考察】

C型慢性肝炎のSVR達成後に肝発癌のリスクが高いことがいくつか報告されている。既報では肝発癌と最も強く関連した因子は肝硬変の存在であったが、FIB-4 Index と APRI が継続して高い患者では肝発癌リスクが高かった。

近年、エラストグラフィによる肝硬度測定が肝線維化を予測する非侵襲的方法として報告されているが、FibroScan は高価な装置であり設置が困難である。以前われわれは肝線維化を予測する new formula score を開発した。FibroScan の結果に基づくこの new formula score は、肝線維化の程度を予測する上で、APRI や FIB-4 Index よりも優れていた。

そこで本研究では、new formula score が SVR 達成後の肝発癌とどのように関連するかを分析した。

肝細胞癌の治療歴は、既報と同様に最も重要な因子であった。しかし new formula score は肝細胞癌治療歴とは無関係に、 γ GTP、ALBI スコアとともに独立した因子として抽出され、肝発癌予測に有用であることが示された。さらに肝細胞癌の治療歴のない患者に限定した場合、new formula score は SVR 達成後の肝発癌の独立した有意な因子として抽出されたが、APRI と FIB-4 index は独立因子として抽出されなかった。

また既報では、SVR 達成後の肝発癌率は男性に多いことが示されている。さらに SVR 達成後のアルコール摂取は、その後の肝発癌と密接に関連していることも報告されている。今回 new formula score が 0.214 未満であった肝発癌症例を検討したところ、全例が飲酒歴のある男性であった。したがって、new formula score が低い患者における飲酒は HCC の発症と密接に関連していることが示唆された。

本研究は、特に肝細胞癌の治療歴のない患者において、SVR 獲得後の肝発癌の予測因子としての new formula score の有用性を示した。しかし本研究はサンプル数が少なく追跡期間も 5 年であった。したがって、より大規模なコホートでさらなる検証をする必要がある。

【結論】

今回構築した肝線維化予測モデルである new formula score は SVR 獲得後の肝細胞癌の予測因子としての有用性を示した。