

表 題 C型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療および肝細胞癌に対する腹腔鏡下ラジオ波焼灼術の有効性と安全性について

論文の区分 論文博士

著 者 名 高岡 良成

所 属 自治医科大学内科学講座 消化器内科学部門

2021年 10 月 15 日申請の学位論文

紹 介 教 員 専攻 地域医療学系
専攻科 消化器疾患学分野消化器内科学
職名・氏名 教授 森本 直樹

目次

序文	p3
北関東医療圏（25施設）におけるC型非代償性肝硬変に対するソホスブビル/ ベルパタスビル12週治療の多施設共同研究	
1 はじめに	p3 - p4
2 方法	p5 - p6
3 結果	
(1) 患者背景	p7 - p9
(2) ウイルス学的効果	p10 - p11
(3) SVR12を達成した症例の検討	p12 - p16
(3) -1 血液検査、肝機能の推移	
(3) -2 SVR12達成後のCP scoreに関連する因子	
(4) HCCと食道静脈瘤の変化	p17
(5) 有害事象	p18 - p19
4 考察	p20 - p22
5 結語	p22
6 参考文献	p23 - p26

腹腔鏡下 multipolar RFA の有効性と安全性の検討

1	はじめに	p27
2	方法	p28
3	結果	p29 - p31
4	考察	p32 - p33
5	結語	p33
6	参考文献	p34

序文

慢性肝疾患の代表的なものとして C 型肝炎ウイルスがある。C 型肝炎の問題点として肝予備能悪化による非代償性肝硬変や肝細胞癌がある。本論文では非代償性肝硬変に対するウイルス治療、また肝細胞癌の根治的な治療の一つであるラジオ波焼灼術の 2 つの治療についてまとめた。

北関東医療圏（25 施設）における C 型非代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスビル 12 週治療の多施設共同研究

1 はじめに

C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染者は全世界で約 1 億 7000 万人、本邦では約 100～150 万人といわれている。HCV には 6 つの genotype があり、世界各国で分布が異なっている。本邦ではほぼ全例が genotype 1 (約 70%) と genotype 2 (約 30%) で、他の genotype 感染者は稀である(1)。C 型肝炎は肝硬変や肝細胞癌 (HCC : hepatocellular carcinoma) の主な原因の一つである(2, 3)。C 型肝炎との診断後、1 年後には 5%、10 年後には 30%の患者が、非代償性肝硬変となり、食道静脈瘤破裂や腹水、肝性脳症などの合併症を呈すると報告されている(4)。

C 型肝炎の治療は、2014 年以降、それ以前のインターフェロン治療から経口薬の direct acting antiviral (DAA) 療法に変わり、高い抗ウイルス効果が得られている(5)。DAA 療法は HCV の薬剤耐性化を防ぐため 2 剤以上を組み合わせ治療を行う。2014 年以降も薬剤の進歩により複数のプロトコルが承認されてきたが、本邦ではその適応は慢性肝炎と代償性肝硬変に限られており、肝予備能の低下した非代償性肝硬変に対しては治療適応外とされていた。一方海外では、C 型非代償性肝硬変に対しても、すでに DAA 療法が承認されており、欧州肝臓学会や米国肝臓学会では、ポリメラーゼ阻害薬である Sofosbuvir (SOF) を含んだプロトコル (SOF/velpatasvir (VEL) 24 週治療、SOF/ledipasvir (LDV) 24 週治療、SOF/VEL+Ribavirin (RBV) 12 週治療、SOF/LDV+RBV 12 週治療) が推奨されている(6, 7)。これらの治療での治療終了 12 週後のウイルス排除率 (sustained virological response : SVR 達成率) は、83%以上であった(8, 9)。

本邦で非代償性肝硬変に対して行われた国内第Ⅲ相試験では、対象症例全例が比較的 DAA 療法での奏功が得られやすい genotype 1 と 2 であり、海外承認プロトコルより治療期間の短い SOF/VEL 単独での 12 週治療でのウイルス排

除率（治療終了 12 週後の SVR 達成率：SVR12）が 92%と良好であったため、2019 年 2 月に同治療法が承認された(10, 11)。しかし SOF/VEL12 週治療は本邦でのみ承認された治療法であるため、実臨床における効果や安全性に関する報告は限られている。

また海外からの報告では、C 型非代償性肝硬変患者では、SVR 達成後 Child-Pugh (CP) score や Model for End - stage Liver Disease (MELD) score などで評価される肝予備能が改善する症例が多いが、SVR 達成したにもかかわらず 50～53%の症例で肝予備能の改善が得られなかったとの報告もある(8, 9, 12)。DAA 療法後の肝予備能改善の成否に albumin (ALB)、body mass index (BMI)、alanine aminotransferase (ALT)、腹水、肝性脳症が関与していると報告されているが(13)、これまで本邦での検討はなされていない。

そこで我々は多施設共同研究にて、C 型非代償性肝硬変患者に対する SOF/VEL12 週治療の実臨床での有効性と安全性を評価し、また SVR 達成後における肝機能の非改善に関連する因子を検討した。

2 方法

北関東医療圏（25 施設）の C 型非代償性肝硬変患者を対象に多施設共同研究を行った。対象患者は、20 歳以上の C 型非代償性肝硬変（CP class B もしくは class C）患者で 2019 年 3 月から 2019 年 12 月までに SOF/VEL12 週治療を開始した症例とした。対象患者は SOF400mg と VEL100 mg の配合錠（Epclusa; Gilead Sciences、Tokyo、Japan）を 1 日 1 回 12 週間服用した。対象患者の除外基準として (1) CP class A (CP score ≤ 6) (C 型非代償性肝硬変の既往歴があり、現在 CP class A に分類される症例含む) (2) HCC を認める (3) B 型肝炎ウイルスの重複感染がある (4) 治療禁忌（本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある。腎機能障害 (eGFR (30mL/分/1.73 m²) 又は透析を必要とする腎不全) があることとした。本研究は自治医科大学の倫理委員会（承認番号 A20-012）およびすべての参加施設の倫理委員会から承認され、またヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

治療開始前に年齢、性別、HCC 既往歴、HCV 治療歴、HCV genotype、HCV-RNA を記録した。HCV-RNA は定量的 PCR 法 (Cobas TaqMan HCV Test, version 3.0; Roche Diagnostics, Tokyo, Japan; または AccuGENE m - HCV RNA quantitative assay; Abbott Japan, Tokyo, Japan) を用いて測定した。End of treatment response (ETR) と SVR12 はそれぞれ End of treatment (EOT) 時と EOT から 12 週間後時点における HCV-RNA 未検出と定義した。治療開始前、治療終了時 (EOT)、治療終了 12 週後に血液検査を施行し、肝機能については CP score と MELD score を用いて評価した。MELD score は次の計算式を用いた： $3.78 \times \ln(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \times \ln(\text{prothrombin time [PT] - international normalized ratio}) + 9.57 \times \ln(\text{serum creatinine [mg/dL]}) + 6.43$ (14)。

腹水、HCC、門脈体循環シャントについては、造影 computed tomography (CT) 検査、造影 magnetic resonance imaging (MRI) 検査、腹部エコー検査を用いて評価した。HCC については造影 CT、MRI 検査において、肝実質よりも動脈相で濃染、静脈相で wash out されるものと定義した。また門脈体循環シャントを有するものは、シャント径の直径を測定した。有害事象の発生については Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0 (CTCAE) で評価した。

患者背景を CP class B 症例と CP class C 症例とで比較するため、Mann-Whitney U 検定と Fisher 直接確率検定を使用した。SVR12 を達成した症例の血液検査、肝機能の推移については Friedman 検定と Bonferroni 事後検定を使用した。また SVR12 達成後の CP score 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、多変量解析を行った。連続変数は、

Youden index を用いてカットオフ値を算出してロジスティック回帰分析に使用した。 $p < 0.05$ を統計的に有意性ありと判定した。統計ソフトはEZR version 1.55 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)を使用した。

3 結果

(1) 患者背景

非代償性肝硬変 (CP class B、class C) の 72 例を対象にした。(Table 1) 性別は男性が女性より多く (54.2%)、年齢の中央値は 68 歳 (範囲 33-87 歳) であった。HCV genotype は genotype 1 : 50 例、genotype 2 : 22 例であった。HCV genotype 3-6 は認めなかった。CP class は class B : 59 例 (81.9%)、class C : 13 例 (18.1%) であった。インターフェロン治療歴がある症例は 9 例、以前の DAA 治療 (SOF+RBV 治療) でウイルス再燃した症例は 1 例であった。HCC 治療歴は 23 例 (31.9%) で、肝切除 : 2 例、ラジオ波焼灼術 : 20 例、肝動脈化学塞栓療法 : 1 例であった。門脈体循環シャント、食道静脈瘤を有する症例はそれぞれ 55 例 (76.4%) と 48 例 (66.7%) であった。食道静脈瘤を有する症例と有しない症例では門脈体循環シャント径に有意差は認めなかった ($p=0.12$)。CP class C 症例は CP class B 症例と比較して、albumin (ALB) と prothrombin time (PT) は有意に低く ($p<0.01$)、total bilirubin (T-BIL) と Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) は有意に高かった ($p<0.01$)。CP class B 症例と class C 症例で脳症、腹水の割合に有意差はなかった。

Table 1 SOF/VEL12 週治療を施行した非代償性肝硬変 72 例の背景

	Total (n = 72)	CP class B (n = 59)	CP class C (n = 13)	p value
Age (years)	68 (62-72)	69 (64-72)	63 (60-77)	0.30
Gender Male	39 (54.2)	32 (54.2)	7 (53.9)	0.49
Body Mass Index	23.7 (21.9-26.5)	23.8 (21.8-26.8)	23.2 (22.2-25.3)	0.56
HCV genotype and subtype				0.20
Genotype 1	50 (69.4)	43 (72.9)	7 (53.8)	
1a/1b/no confirmed subtype	0/41/9	0/34/9	0/7/0	
Genotype 2	22 (30.6)	16 (27.1)	6 (46.2)	
2a/2b/no confirmed subtype	11/8/3	7/7/2	4/1/1	
HCV RNA (LogIU/mL)	5.7 (5.3-6.1)	5.7 (5.5-6.2)	5.5 (4.6-5.8)	0.11
PLT (10 ⁴ /μL)	7.3 (5.4-9.8)	8.2 (5.8-10.3)	6.0 (5.3-7.5)	0.07
ALT (U/L)	42 (29-68)	44 (29-81)	41 (29-43)	0.52
ALB (g/dL)	2.9 (2.6-3.2)	3.0 (2.8-3.2)	2.5 (2.3-2.7)	<0.01
PT (%)	61.6 (56-70)	64 (59-74)	51.6 (45-57)	<0.01
T-BIL (mg/dL)	1.52 (1.1-2.2)	1.4 (1.1-1.9)	2.6 (2.1-3.1)	<0.01
Presence of Ascites	40 (55.6)	31 (52.5)	9 (69.2)	0.27
Presence of Encephalopathy	14 (19.4)	10 (16.9)	4 (30.8)	0.25
M2BPGi (C.O.I)	11.1 (7.9-16.2)	9.76 (7.8-15.2)	15.0 (12.8-19.5)	0.01
Child-Pugh score				
7/8/9/10/11/≥12	24/16/19/9/4/0	24/16/19/0/0/0	0/0/0/9/4/0	
MELD score	9 (7-11)	8 (6-10)	13 (8-14)	<0.01
<10	44 (61.1)	40 (67.8)	4 (30.8)	
10-15	27 (37.5)	19 (32.2)	8 (61.5)	
>15	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	
History of HCV treatment	10 (13.9)	9 (15.3)	1 (7.7)	0.68
History of HCC treatment	23 (31.9)	20 (33.9)	3 (23.1)	0.53
Presence of Esophageal varices	48 (66.7)	41 (69.5)	7 (53.8)	0.34
Diameter of portosystemic shunts (mm)	10 (2-14)	10 (4.5-14)	6.5 (0-15)	0.51
eGFR	64.2 (50.2-78.6)	62.9 (50.2-76.9)	68.9 (50.4-78.5)	0.43

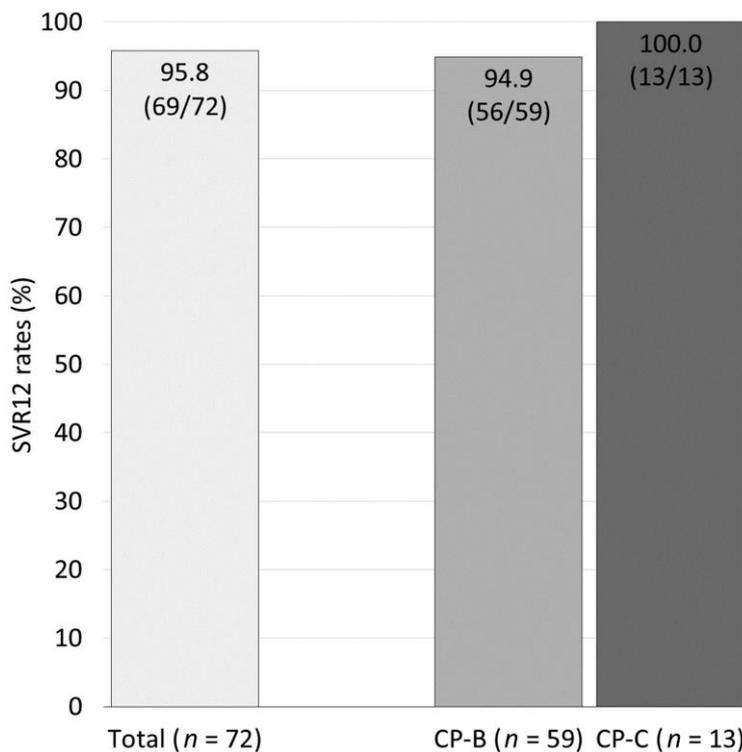
Data represent the median (interquartile range) or n (%)

ALB, albumin; ALT, alanine aminotransferase; COI, cut-off index; CP, Child-Pugh; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; M2BPGi, Mac-2 binding protein glycosylation isomer level; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PLT, platelet count; PT, prothrombin time; T-Bil, total bilirubin

(2) ウイルス学的効果

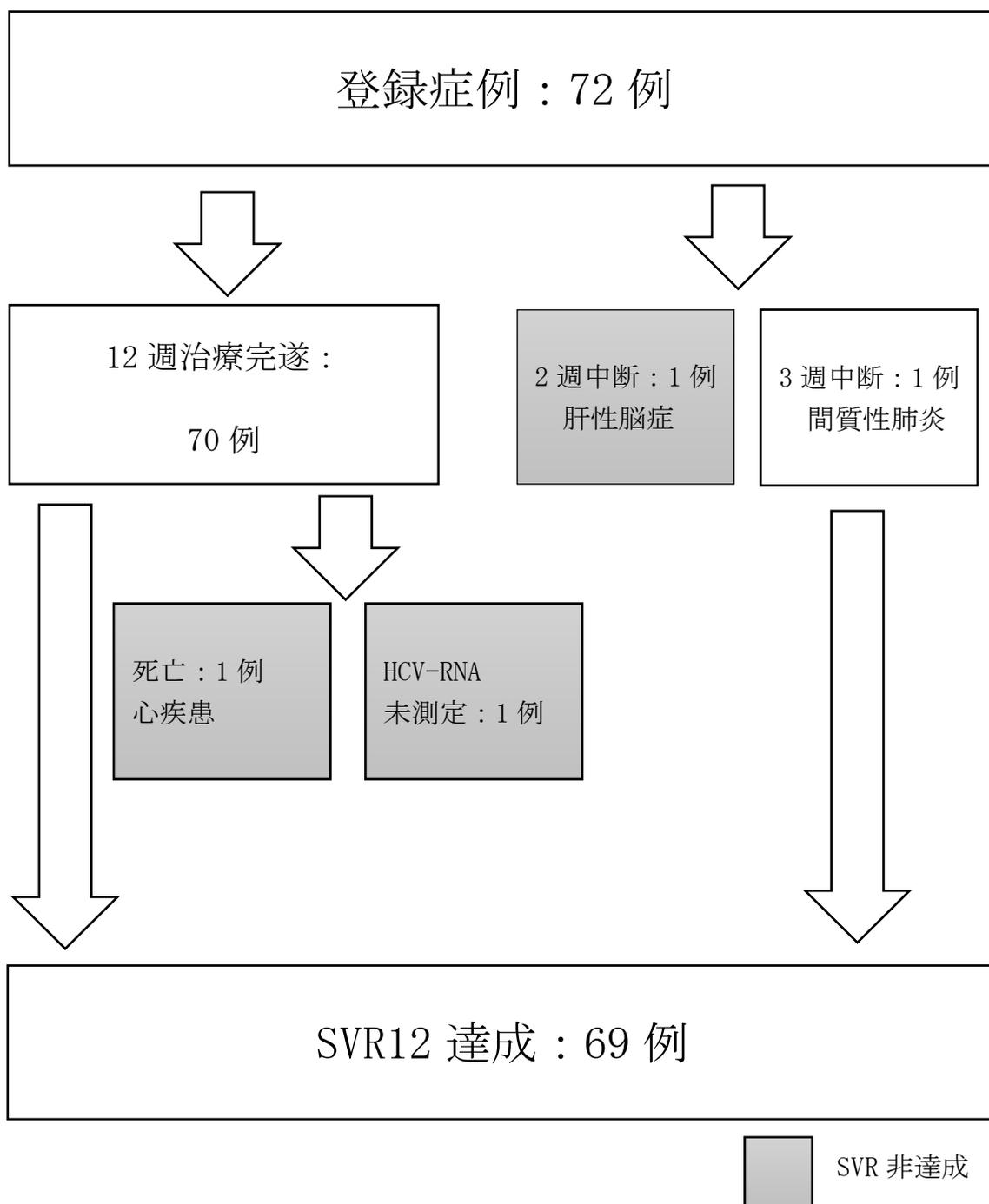
72 症例における SVR12 率は intention - to - treat (ITT) で 95.8% (69/72) であった。CP class 別では class B は 94.9% (56/59)、class C は 100% (13/13) であった。(Fig. 1) 70 例が SOF/VEL12 週治療を完遂し、2 例は副作用のため治療を中断した。副作用で治療中断した 2 例のうち、間質性肺炎の診断で 3 週まで内服後中止の 1 例は SVR12 が得られたが、肝性脳症により 2 週内服後中止となった 1 例では HCV 排除は得られなかった。非 SVR の 3 例は副作用により治療中断した 1 例、治療終了後に他病死した 1 例、治療終了 12 週後の HCV-RNA 未測定のため評価できなかった 1 例であった。(Fig. 2)

Fig. 1



SOF/VEL12 週治療でのウイルス学的効果 (SVR12 率) の ITT 解析
CP-B, CP class B; CP-C, CP class C: SVR, sustained virological response

Fig. 2



治療経過とウイルス学的効果

SVR ; sustained virological response

SVR12 ; 治療終了 12 週後の sustained virological response

(3) SVR12 を達成した症例の検討

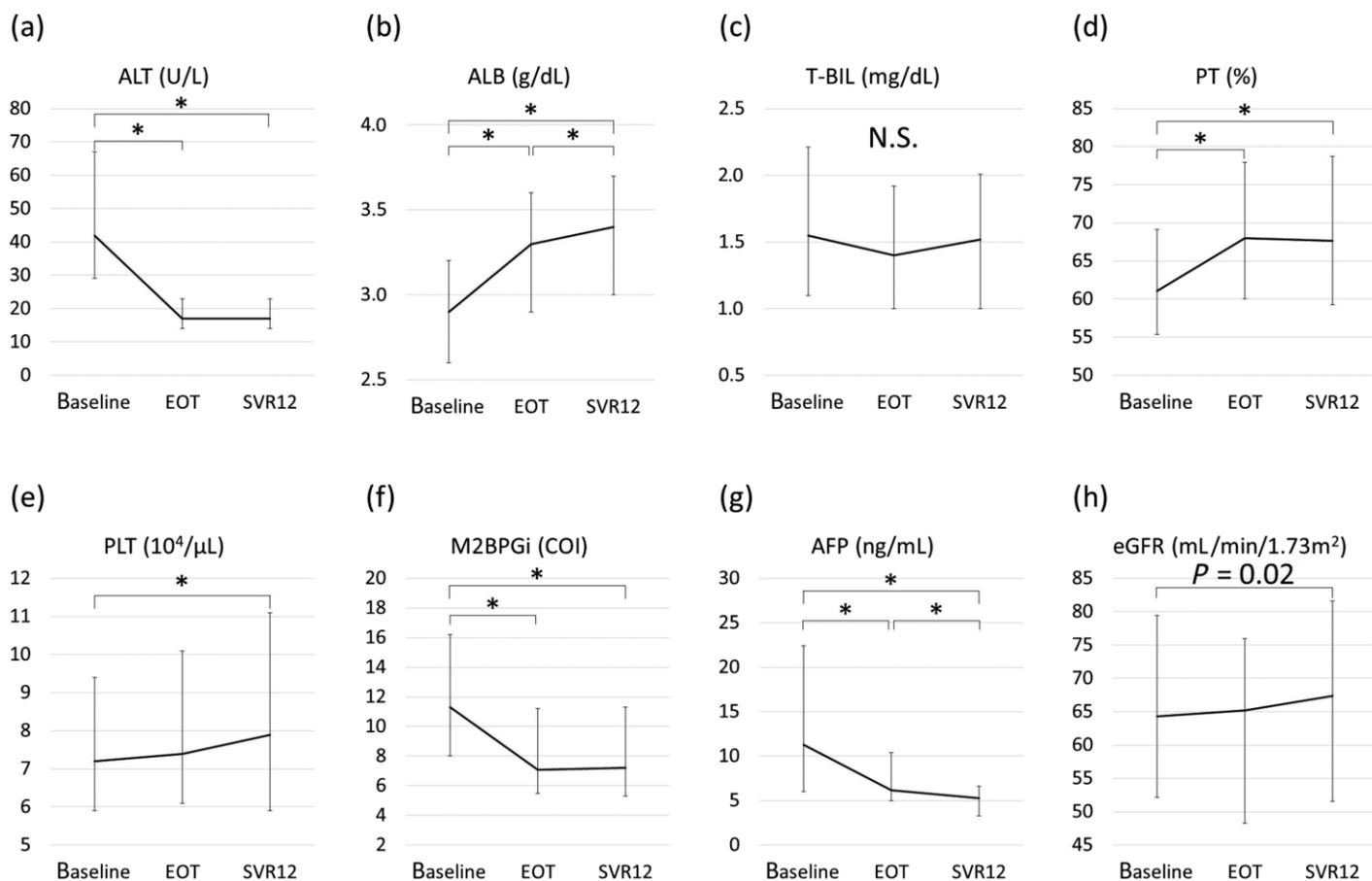
(3) -1 血液検査、肝機能の推移

SVR12 を達成した 69 例において、治療終了 12 週後の状態を治療前と比較した。血液検査では、ALB、PT (%)、platelet count (Plt)、estimated glomerular filtration rate (e-GFR) は有意に上昇、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、 α -fetoprotein (AFP)、M2BPGi は有意に低下していた ($p < 0.05$)。total bilirubin (T-BIL) は変化がなかった。(Fig. 3) 腹水を有する症例は、治療開始前 38 例 (55.1%) であったが、治療終了 12 週後には 18 例 (26.5%) と有意に減少していた ($p < 0.01$)。脳症を有する症例の割合には、変化がなかった ($p = 0.82$)。CP score は、治療終了 12 週後では治療前と比較して改善が 75.0% (51/68)、不変が 19.1% (13/68)、悪化が 5.9% (4/68) であった。CP score の改善者数は、治療開始前の CP class 間で有意差はなかった (Fig. 4)。また CP class においては治療終了 12 週後では治療前と比較して改善が 48.5% (33/68)、不変が 50.0% (34/68)、悪化が 1.5% (1/68) であった。全症例のうち 27 例 (37.5%) が治療終了 12 週後に CP class A に改善した (Fig. 5)。

(3) -2 SVR12 達成後の CP score に関連する因子

CP score の非改善に関連する因子を検討するため、SOF/VEL12 週治療で CP score が不変もしくは悪化した症例を、改善した症例と比較した。連続変数のカットオフ値は、年齢 68 歳、body mass index (BMI) 24.5 kg/m²、Plt 92000 / μ L、ALT 37 U/L、ALB 3.3 g/dL、T-BIL 2.0 mg/dL、PT 55%、AFP 9 ng/mL、M2BPGi 11 COI、門脈体循環シャント径 (直径) 6mm であった。多変量解析により、T-BIL が 2.0 mg/dL より高いこと、6mm (直径) より太い門脈体循環シャントを有することが CP score の非改善と有意に関連した因子として抽出された ($p < 0.05$) (Table 2)。

Fig. 3

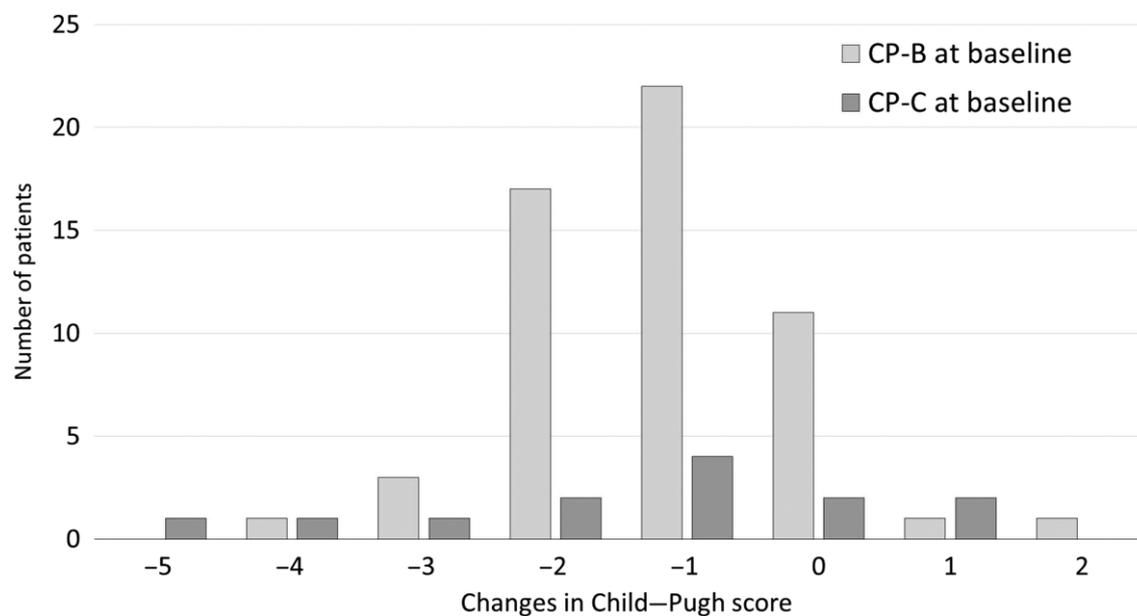


SVR12 を達成した 69 例の血液検査の推移。prothrombin time (PT) は 68 例で示す (1 例で未測定のため)

(a) Alanine aminotransferase (ALT). (b) Serum albumin levels (ALB). (c) Serum total bilirubin levels (T-BIL). (d) Prothrombin time (PT). (e) Platelet count (PLT). (f) Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer levels (M2BPGi). (g) Serum α -fetoprotein levels (AFP). (h) Estimated glomerular filtration rate (eGFR).

* $P < 0.01$. N.S., not significant; COI, cut-off index; EOT, end of treatment; SVR, sustained virological response

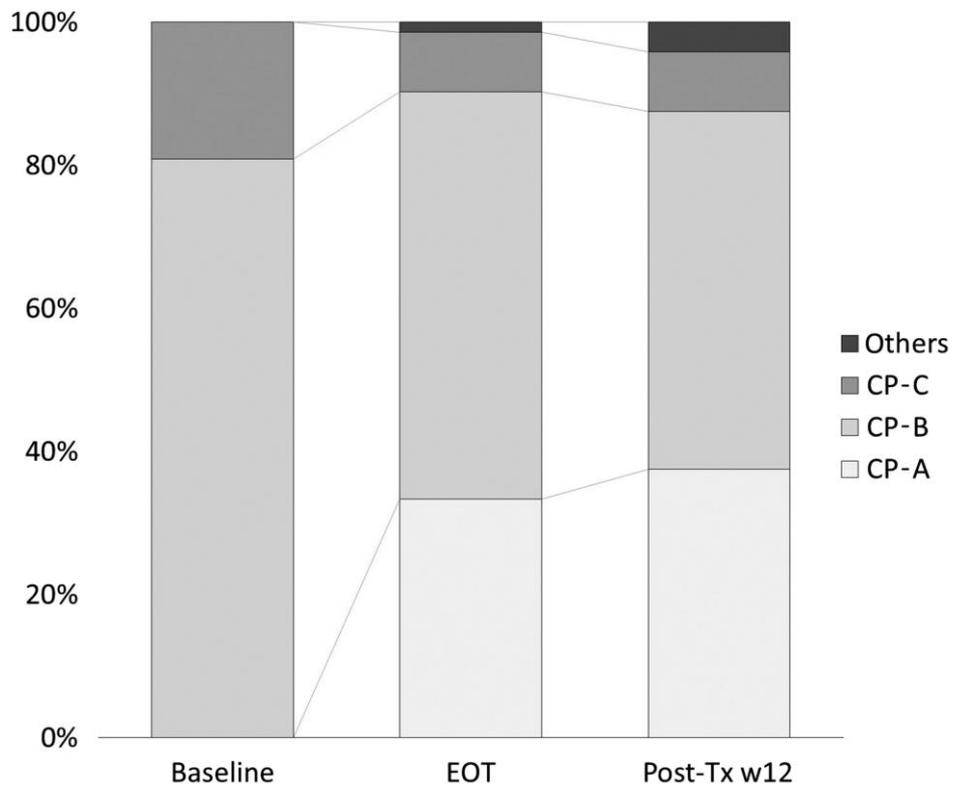
Fig. 4



SVR12 を達成した 68 例における SOF/VEL 治療終了 12 週後での CP score の変化 (治療前と比較して)

CP-B, CP class B ; CP-C, CP class C

Fig. 5



全症例（72例）における SOF/VEL12 週治療前から治療終了 12 週までの CP class の変化

Others : 死亡した 1 例、追跡調査を完了しなかった 1 例、PT 未測定 of 1 例を含む。

CP-A, CP class A ; CP-B, CP class B ; CP-C, CP class C ; EOT, end of treatment ; post-Tx w12, post treatment week 12

Table 2

SVR12 を達成した 68 例の CP score 非改善に関連する因子

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age >68	0.79 (0.26-2.39)	0.67		
Gender Male	0.85 (0.28-2.57)	0.78		
Genotype 2	2.05 (0.65-6.48)	0.22		
BMI >24.5	2.63 (0.82-8.43)	0.10		
PLT <92,000	4.09 (0.84-19.9)	0.08		
ALT <37	3.67 (1.16-11.6)	0.03	2.53 (0.65-9.94)	0.18
ALB <3.3	2.57 (0.52-12.8)	0.25		
T-Bil >2.0	4.09 (1.28-13.1)	0.02	3.96 (1.00-15.7)	0.049
PT <55%	4.15 (1.26-13.7)	0.02	3.44 (0.83-14.2)	0.88
Ascites +	0.67 (0.22-2.03)	0.48		
Encephalopathy +	0.78 (0.19-3.21)	0.73		
M2BPGi >11	0.70 (0.20-2.46)	0.58		
History of HCC	2.60 (0.83-8.14)	0.10		
AFP >9	3.00 (0.91-9.91)	0.07		
Portosystemic shunts >6mm	12.1 (1.49-98.6)	0.02	9.81 (1.04-92.2)	0.046
Esophageal varices +	1.43 (0.44-4.67)	0.56		
Alcohol consumption	0.70 (0.13-3.67)	0.67		
Diabetes mellitus	0.61 (0.15-2.47)	0.49		
eGFR <55	2.35 (0.76-7.30)	0.14		

AFP, serum α - fetoprotein levels ; ALB, serum albumin level ; ALT, alanine aminotransferase ; BMI, body mass index ; CI, confidence interval ; eGFR, estimated glomerular filtration rate ; HCC, hepatocellular carcinoma ; M2BPGi, Mac - 2 binding protein glycosylation isomer level ; OR, odds ratio ; PLT, platelet count ; PT, prothrombin time ; T-Bil, serum total bilirubin level

(4) HCC と食道静脈瘤の変化

SOF/VEL 治療終了後 12 週までの調査期間中に 12 例で HCC の出現が認められた (HCC 既往症例の再発 : 9 例、新規 HCC の出現 : 3 例)。HCC に対して radiofrequency ablation (RFA) または transcatheter arterial chemoembolization (TACE) 治療を施行したのは 10 例で、2 例は肝機能障害と高齢のために HCC の治療を施行しなかった。SOF/VEL 治療開始から HCC 出現するまでの期間の中央値は 3.5 か月 (1~7 か月) であった。また SOF/VEL 治療期間中に HCC の治療を施行した症例が 2 例あったが、いずれも SOF/VEL 治療は完遂し、SVR12 を達成した。

また、5 例で SOF/VEL 治療前に食道胃静脈瘤治療 (内視鏡的静脈瘤結紮術 : 2 例、内視鏡的硬化療法 : 2 例、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 : 1 例) を行い、1 例では SOF/VEL 治療期間中に内視鏡的静脈瘤結紮術を施行した。調査期間中に静脈瘤から出血を来した症例はなかった。

(5) 有害事象

有害事象は22例(30.6%)で認めた。主な有害事象は肝性脳症:11例(15.3%)、皮膚症状(掻痒感、発疹):7例(9.7%)であった(Table 3)。CP class B症例と class C 症例で有害事象の発生率に有意差は認めなかった。重篤な有害事象(Grade 3以上)は7例(9.7%)で認められ、肝性脳症(3例)、間質性肺炎(1例)、敗血症(1例)、急性腎障害(1例)、心不全(1例)であった。肝性脳症の3例はいずれも門脈体循環シャント径>15mmであった。有害事象でSOF/VEL治療が中止された症例は2例であった。治療2週後に肝性脳症(grade2)で中止となった1例ではHCV排除は得られなかったが、治療3週後に間質性肺炎(grade3)で中止となった1例ではSVR12が得られた。治療終了12週間までの観察期間内に1例が死亡された。79歳の男性で、治療前CP class B、治療後CP class Aへ改善が得られていたが、治療終了11週に既存の心疾患で死亡となった。

Table 3 SOF/VEL12 週治療期間中および治療後の有害事象

Events	Any Grade			≥Grade 3		
	Total	During SOF/VEL	After SOF/VEL	Total	During SOF/VEL	After SOF/VEL
Encephalopathy	11 (15.3)	8	3	3 (4.2)	2	1
Skin symptoms (Pruritus, Rash/purpura)	7 (9.7)	7	0	0 (0.0)	0	0
Malaise	2 (2.8)	2	0	0 (0.0)	0	0
Edema limbs	2 (2.8)	2	0	0 (0.0)	0	0
Back pain	2 (2.8)	1	1	0 (0.0)	0	0
Sepsis	1 (1.4)	1	0	1 (1.4)	1	0
Dyspnea (interstitial pneumonia)	1 (1.4)	1	0	1 (1.4)	1	0
Acute kidney injury	1 (1.4)	0	1	1 (1.4)	0	1
Heart failure	1 (1.4)	0	1	1 (1.4)	0	1
Alopecia	1 (1.4)	1	0	0 (0.0)	0	0
Hyperkalemia	1 (1.4)	1	0	0 (0.0)	0	0
Blood bilirubin increased	1 (1.4)	1	0	0 (0.0)	0	0

Data are shown as n (%)

4 考察

本研究での、C型非代償性肝硬変に対するSOF/VEL12週治療のSVR12達成率はITT解析で95.8%であり、先行研究で報告されているSOF/VEL治療のSVR12達成率よりも高く(8, 10)、慢性肝炎や代償性肝硬変に対するDAA治療でのSVR12達成率と同等であった(15-19)。DAA治療における非SVRに関連する因子として、過去のDAA治療不成功の既往歴があること(19, 20)や、またその結果出現しうるnon-structural protein 5A (NS5A)領域に耐性変異を有することが挙げられる(8, 10)。本研究では、SOF/VEL治療完遂後にウイルス学的再燃を認める事例はみられなかったが、研究対象となった症例の中でDAA治療歴がある症例は1例のみであったため耐性変異を有する症例が少なく、SVR12達成率が高かった可能性がある。今回の研究では耐性変異を調査しておらず、耐性変異のSVRへの影響については今後の課題である。

今回の研究は、CP class C症例は全例でSVR12を達成し、国内第Ⅲ相試験のCP class C症例でのSVR12率(80%)よりも高い結果となった。CP class Bおよびclass Cは、CP class AのSVR達成率よりも低く(21)、またCP class Cでは年間55%にのぼる高い死亡率がSVR達成率の低さと関連があると報告されている(22-24)。本研究のCP class C症例ではCP scoreは11点以下、MELD scoreは16点以下であり、肝機能が比較的良好であったこと、また、SOF/VEL治療中止例や死亡例がなかったことから、全例でSVR12を達成したと考えられる。

次にSVR12を達成した症例での、SOF/VEL治療前と治療終了12週間後とでの肝予備能の変化を検討した。CP scoreの構成因子においてALB、PT、腹水は有意に改善したが、T-BILや肝性脳症は改善に乏しかった。SVRを達成するとウイルスの排除により炎症が抑制され、ALBやPTが改善し、ALB値上昇により腹水が改善すると報告されている(10, 25, 26)。一方、SVRを達成したにもかかわらず、T-BILには改善が得られず(25, 27)、またMELD score10点以上の症例では、肝性脳症の改善がみられなかったと報告されている(28)。本研究でもMELD score10点以上の症例が約40%と多く、肝性脳症の有意な改善がみられなかった。

本研究では、非代償性肝硬変に対するSVR12達成後のCP scoreの非改善と、6mmより太い門脈体循環シャントの存在との関連が認められた。代償性肝硬変患者において、5mm以上の門脈体循環シャントを有する症例ではSVR達成後も肝機能の改善が不良であったとの報告がある(27)。代償性、非代償性を問わず、ある一定以上の太い門脈体循環シャントの存在がSVR達成後の肝機能の非改善に関わる可能性が示された。肝硬変ではSVRにて門脈圧が低下するが、門脈

圧亢進症が高度な症例では門脈圧低下するまでに時間を要すると報告されている(29)。また一般的に門脈圧の正常値は7~14 cmH₂Oであり、下大静脈圧よりも4~5cmH₂Oは高値であるため、太い門脈体循環シャントが存在する症例では、SVR後に肝内の炎症の改善やそれに伴う末梢門脈や類洞内圧の軽減が得られたとしても、シャントにより肝を経ずに体循環に流出する血流の改善は得られにくく、肝性脳症など門脈圧亢進症状の非改善の原因となっているものと考えられる。有症状の非代償性肝硬変に対しての抗HCV治療は肝予備能の改善およびそれに伴うQOLの改善が期待されるが(30)、一部の非改善症例では治療後もより慎重な経過観察が必要であり、そのリスク因子検索のため、今後、非代償性肝硬変患者へのDAA治療を検討する際には、治療開始前に門脈体循環シャントの有無を評価する必要があると考えられる。また太い門脈体循環シャントを有する症例でウイルス排除のみでは肝予備能改善が得られない場合、門脈圧亢進症状や肝血流改善を目的とした、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術などのシャント閉塞術追加の検討も有用と考えられた。

非代償性肝硬変では、食道胃静脈瘤破裂などの合併症で死亡することや、HCCが出現することがある(2, 3)。本研究では食道胃静脈瘤破裂を起こした症例は認めなかった。我々は、SOF/VEL治療前に内視鏡検査を行い、食道胃静脈瘤破裂のリスクのある症例に対して内視鏡治療を行ったため、静脈瘤破裂を予防できたと考えられる。これら静脈瘤出血などによる治療中止や脱落がなかったことも本研究での高いSVR率に繋がった可能性がある。非代償性肝硬変のDAA治療前には食道胃静脈瘤の評価を行い、出血のリスクがある症例では内視鏡治療を行っていくことが必要である。また、通常CP class Cの非代償性肝硬変でのHCCへの推奨治療は肝移植のみで、移植適応外の場合best supportive careとなるが(11)、DAA治療により肝予備能が改善すればRFAやTACEなどの治療も可能となる。本研究では調査期間内に12例でHCCを発症したが、10例(83.3%)に対して治療を行うことができた。またSVR達成により肝機能が改善したため、より積極的な根治的治療が施行できた症例も存在する。HCCの高危険群である非代償性肝硬変のDAA治療1年後の発癌率はSVR群で5.4%、非SVR群で11.2%であり、SVR群で有意に低下したと報告されている(31)。一方DAA治療後にHCCが急激に増悪するとの報告もあり(32, 33)、SVRが得られた症例においてもHCCの出現および増悪を注意深くフォローしていく必要がある。

本研究の限界として、後ろ向き研究であること、また調査期間がSOF/VEL治療後12週間までと短期間であったことが挙げられる。非代償性肝硬変の1年死亡率はCP class B: 20%、CP class C: 55%と報告されており(22, 23)、SOF/VEL治療が非代償性肝硬変の予後を改善するかについては、今後長期的に

評価していく必要があると考えられた。また本研究では多くの症例で SVR が得られたが、DAA 治療不成功の非代償性肝硬変に対して承認された二次治療プロトコールはなく、SOF/VEL12 週治療施行に際しては、治療不成功例や肝予備能非改善例などでの肝移植検討も念頭に入れての適切な準備と実施が必要である。

5 結語

C 型非代償性肝硬変に対する SOF/VEL12 週治療によって、高い SVR12 達成率と、肝機能の改善が得られた。SVR12 達成後の CP score 非改善と、太い門脈体循環シャントの存在との関連が示唆された。

謝辞

多施設共同研究にご協力いただいた各施設の先生方に深く御礼申し上げます。

<研究機関>

自治医科大学附属病院、獨協医科大学病院、群馬大学医学部附属病院
東京医科大学茨城医療センター、新小山市民病院、芳賀赤十字病院
古河赤十字病院、とちぎメディカルセンターしもつが、那須南病院
済生会宇都宮病院、足利赤十字病院、国際医療福祉大学病院
水戸済生会病院、日立総合病院、筑波記念病院、北茨城市民病院
城西病院、前橋赤十字病院、国立病院機構高崎総合医療センター
群馬県済生会前橋病院、伊勢崎市民病院、くすのき病院
桐生厚生総合病院、JCHO 群馬中央病院、自治医大さいたま医療センター

6 参考文献

1. Yamada G, Tanaka E, Miura T, Kiyosawa K, Yano M, Matsushima T, Tsubouchi H, et al. Epidemiology of genotypes of hepatitis C virus in Japanese patients with type C chronic liver diseases: a multi-institution analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 10 : 538-545, 1995.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 371 : 838-851, 2008.
3. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 61 : 58-68, 2014.
4. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 3 : 47-52, 2006.
5. Maekawa S, Enomoto N. The "real-world" efficacy and safety of DAAs for the treatment of HCV patients throughout Japan. *J Gastroenterol.* 53 : 1168-1169, 2018.
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 69 : 461-511, 2018.
7. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 67 : 1477-1492, 2018.
8. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 373 : 2618-2628, 2015.
9. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 16 : 685-697, 2016.
10. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, Yatsuhashi H, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol.* 54 : 87-95, 2019.
11. Japan Society of Hepatology guidelines for the management of hepatitis C virus infection: 2019 update. *Hepatol Res.* 50 : 791-816, 2020.

12. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 149 : 649–659, 2015.
13. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, Huang KC, Zhong A, Osinusi A, Charlton M, et al. Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 154:2111–2121, 2018.
14. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 45 : 797–805, 2007.
15. Hirosawa T, Morimoto N, Miura K, Tahara T, Murohisa T, Okamura Y, Sato T, et al. No Regional Disparities in Sofosbuvir Plus Ribavirin Therapy for HCV Genotype 2 Infection in Tochigi Prefecture and Its Vicinity. *Intern Med*. 58 : 477–485, 2019.
16. Watanabe S, Morimoto N, Miura K, Murohisa T, Tahara T, Sato T, Tano S, et al. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir combination therapy in old-aged patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rural Med*. 15 : 139–145, 2020.
17. Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Tamai H, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Trends and Efficacy of Interferon-Free Anti-hepatitis C Virus Therapy in the Region of High Prevalence of Elderly Patients, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma: A Real-World, Nationwide, Multicenter Study of 10 688 Patients in Japan. *Open Forum Infect Dis*. 6 : ofz185, 2019.
18. Morio K, Imamura M, Kawakami Y, Nakamura Y, Hatooka M, Morio R, Fujino H, et al. Advanced liver fibrosis effects on the response to sofosbuvir-based antiviral therapies for chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 90 : 1834–1840, 2018.
19. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, et al. Efficacy of direct-acting antiviral treatment in patients with compensated liver cirrhosis: A multicenter study. *Hepatol Res*. 49 : 125–135, 2019.
20. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol*. 63 : 1511–1522, 2015.
21. Fernández Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, Fernández I, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in

- patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatology*. 65 : 1810–1822, 2017.
22. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 7 : 660–664, 1987.
 23. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 44 : 217–231, 2006.
 24. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, et al. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol*. 73 : 540–548, 2020.
 25. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 152 : 142–156, 2017.
 26. Wake T, Tateishi R, Fukumoto T, Nakagomi R, Kinoshita MN, Nakatsuka T, Sato M, et al. Improved liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C virus who achieve sustained virologic response is not accompanied by increased liver volume. *PLoS One*. 15 : e0231836, 2020.
 27. Tsuji S, Uchida Y, Uemura H, Kouyama JI, Naiki K, Nakao M, Motoya D, et al. Involvement of portosystemic shunts in impaired improvement of liver function after direct-acting antiviral therapies in cirrhotic patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res*. 50 : 512–523, 2020.
 28. Tapper EB, Parikh ND, Green PK, Berry K, Waljee AK, Moon AM, Ioannou GN. Reduced Incidence of Hepatic Encephalopathy and Higher Odds of Resolution Associated With Eradication of HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 18 : 1197–1206, 2020.
 29. Afdhal N, Everson GT, Calleja JL, McCaughan GW, Bosch J, Brainard DM, McHutchison JG, et al. Effect of viral suppression on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C with cirrhosis and portal hypertension. *J Viral Hepat*. 24 : 823–831, 2017.

30. Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, Curry MP, O'Leary JG, Brown RS, Hunt S. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1 : 122-132, 2016.
31. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 65 : 741-747, 2016.
32. Yamashita N, Tanimoto H, Shimoda S, Komori A, Nomura H. Rapidly growing hepatocellular carcinoma recurrence during direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Clin J Gastroenterol.* 11 : 497-500, 2018.
33. Kawaguchi T, Ide T, Koga H, Kondo R, Miyajima I, Arinaga-Hino T, Kuwahara R, et al. Rapidly growing hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral treatment of chronic hepatitis C. *Clin J Gastroenterol.* 11 : 69-74, 2018.

腹腔鏡下 multipolar RFA の有効性と安全性の検討

1 はじめに

ラジオ波焼灼術 (Radiofrequency ablation : RFA) は肝細胞癌の局所治療法として、1999 年から本邦で導入された治療である。現在 RFA 治療は広く普及しており、3cm、3 結節以内の肝細胞癌症例では外科的治療と同様に良好な治療効果が得られている (1)。本邦では RFA 治療機器として Cool-tip 針を用いた monopolar RFA や CelonPOWER System による multipolar RFA がある。multipolar RFA で用いる CelonPOWER 針は計画的に短時間で大きな凝固域を得られ、腫瘍を穿刺せずに no-touch ablation が可能である (2)。一方で CelonPOWER 針は monopolar RFA で用いる Cool-tip 針よりも針径が太く、複数針の穿刺が必要であり、穿刺ルートから出血するリスクがある。肝穿刺ルートからの腹腔内出血例の報告も散見され、抜針時に予防的止血処置として穿刺ルート焼灼が行われている (3, 4)。当院では全身麻酔下での腹腔鏡下 RFA を実施しており、抜針の際にルート焼灼を施行している。2014 年 1 月から CelonPOWER による multipolar RFA を導入したが、それまでの Cool-tip 針を用いた monopolar RFA 施行時に比し、抜針後の肝穿刺部からの出血を多く経験し、2014 年 7 月からルート焼灼方法を変更した。RFA 針抜去時の出血について腹腔鏡観察にて検討された報告はなく、今回検討 1 として腹腔鏡下 RFA において使用針やルート焼灼法による出血率の違いについて、検討 2 として腹腔鏡下 multipolar RFA の短期治療成績を検討した。

2 方法

検討 1

2014年1月から11月までに当院で腹腔鏡下 RFA を行った症例を対象とした。Cool-tip 針使用症例 (Cool-tip 群) と、CelonPOWER 針を使用し 7月にルート焼灼法を変更する前後の症例 (変更前: CelonPOWER-A 群、変更後: CelonPOWER-B 群) の 3 群に分け、抜針時の肝穿刺部出血について後ろ向きに比較検討した。ルート焼灼法については CelonPOWER-A 群では電極近位端を肝表から確認後、従来より monopolar RFA で行っている方法に準じて 10 秒程度焼灼しながら抜去、CelonPOWER-B 群では 30 秒以上時間をかけて焼灼しながら抜去とした。

血小板数が $5 \text{ 万}/\mu\text{L}$ 以下の症例は RFA 前に血小板輸血を施行、また抗凝固薬、抗血小板薬内服症例はヘパリン化して治療を行った。各群で、症例の背景因子、抜針後の出血の有無、ルート焼灼開始から止血完了までの時間や術前後のヘモグロビン値の変動について比較検討した。3 群の比較は一元配置分散分析、Fisher の正確検定にて行い、 $P \text{ 値} < 0.05$ の場合 post hoc テストとして各 2 群間比較について Bonferroni 法を用いて検定した。

検討 2

2014年1月から2016年1月までに当院で腹腔鏡下 multipolar RFA を行った症例を対象として治療成績を検討した。腹腔鏡下 multipolar RFA 施行後、3 ヶ月毎に造影 CT 検査または造影 MRI 検査で肝細胞癌の再発の有無を評価した。

3 結果

検討1

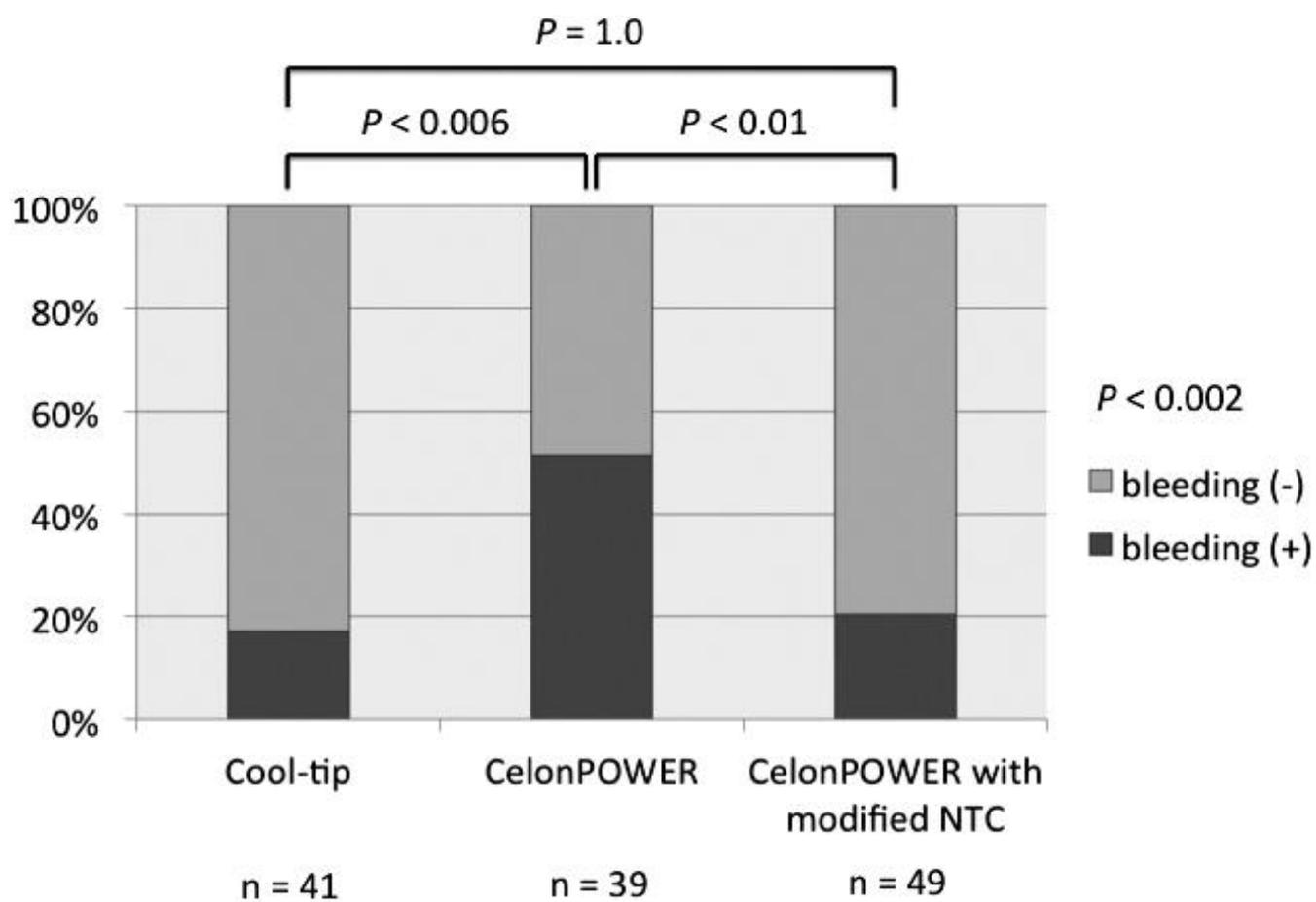
Cool-tip 群は 28 例 41 穿刺、CelonPOWER-A 群は 9 例 39 穿刺、CelonPOWER-B 群は 16 例 49 穿刺であった。各群の症例間で、年齢、性、血小板数、プロトロンビン時間、Child-Pugh score に有意差は認められなかった。抜針後に出血が認められたのは Cool-tip 群で 7/41 回 (17.1%)、CelonPOWER-A 群で 20/39 回 (51.3%)、CelonPOWER-B 群で 10/49 回 (20.4%) で、CelonPOWER-A 群では Cool-tip 群に比し有意に抜針後出血が多かったが、ルート焼灼法変更後の CelonPOWER-B 群では有意に減少していた (Fig. 1)。出血例は全例、鉗子による高周波止血処置を追加し腹腔鏡にて完全止血を確認した。止血完了までの平均所要時間は、Cool-tip 群 60.2 秒、CelonPOWER-A 群 177.5 秒、CelonPOWER-B 群 99.3 秒であった ($P < 0.03$)。RFA 施行前後でのヘモグロビン値の変動には各群間で有意差は認められなかった。術後に持続出血が疑われた症例や輸血を行った症例はなく、全例クリニカルパスからの逸脱なく退院した。

検討2

腹腔鏡下 multipolar RFA を行った 77 症例 150 病変を対象とした。年齢の中央値は 68 歳 (範囲 37-88 歳)、Child-Pugh class は class A : 68 例 (88.3%)、class B : 9 例 (11.7%) であった。腫瘍数は 1 病変 : 39 例 (50.6%)、2 病変 : 24 例 (31.2%)、3 病変以上 : 14 例 (18.2%) であり、最大腫瘍径の中央値は 22mm (範囲 10-42mm) であった。

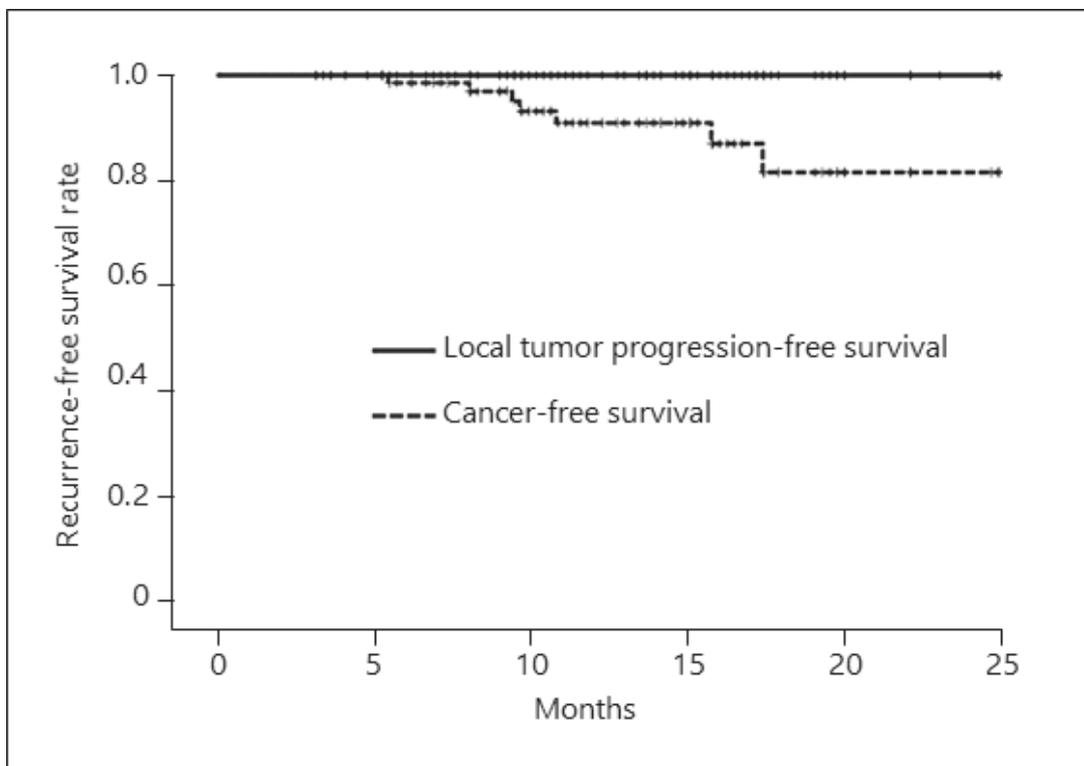
RFA 治療後のフォローアップ期間の中央値は 13.6 ヶ月 (範囲 3.1-24.8 ヶ月) であった。フォロー期間中、7 例で HCC 再発したが、RFA 治療部での局所再発した症例はなかった。RFA 治療 2 年後の治療部の無増悪生存期間は 100%、肝全体の無癌生存期間は 81.6% であった (Fig. 2)。

Fig. 1



Radiofrequency ablation (RFA) 針抜去後の出血率の比較
NTC, needle tract cauterization

Fig. 2



腹腔鏡下 multipolar RFA の治療成績 (無再発生存率)

4 考察

RFA 療法は肝細胞癌の代表的局所治療法として広く普及している。本邦では、従来の monopolar RFA に加え、2013 年 CelonPOWER System による multipolar RFA が認可され(2)、計画的に短時間で大きな凝固域を得られることや、腫瘍を穿刺せずに no-touch ablation が可能なことなど有用性が高く導入する施設が増加している。当院では腹腔鏡下 RFA を実施しており、2014 年 1 月から CelonPOWER による multipolar RFA を導入している。当院での腹腔鏡下 multipolar RFA の治療成績では RFA 治療 2 年後の治療部の無増悪生存期間は 100%、肝全体の無癌生存期間は 81.6% であり、有効な治療法であると考えられた。

一方で multipolar RFA の問題点として CelonPOWER 針は 15G (径 1.8mm) で、代表的な monopolar RFA 針として頻用されている Cool-tip 針の 17G に比し 0.3mm 太径であり、また複数の針を一定の間隔で平行に穿刺する正確な技術が必要である。

今回の検討では Cool-tip 針を使用した群に比し、CelonPOWER 針使用初期の群では、十分な出血コントロールがつかずに鉗子での高周波凝固止血の追加が必要となることが多く、止血所要時間も有意に長かった。肝表付近で複数回時間をかけてルート焼灼を行う方法に変更後は、Cool-tip 針使用群とほぼ同等まで止血効果は高められた。

Cool-tip 針と CelonPOWER 針とでは、針径の他、抜針時の焼灼可能域にも差がみられる。Cool-tip 針は先端まで焼灼可能で、抜きながら穿刺した穴を塞ぐように焼灼できるのに対して、CelonPOWER 針では近位電極全体が肝表から出るとそれ以上の焼灼は行えず、絶縁体から先は無通電で抜去することになり抜針後に 15-20mm 程度の深さの小穴が残る。従って multipolar RFA の際は RFA 針抜針時に十分にルート焼灼が必要であると考えられた。

十分なルート焼灼施行にもかかわらず一定の割合で出血は認められており、腹腔鏡下 RFA はエコーガイドだけではなく、腹腔鏡を併用していることから、出血等の事態に適切に対応できることが利点である。当院では Osler-Rendu-Weber 病や血友病などの出血性素因を併存した肝細胞癌に対して、腹腔鏡下 RFA を行い、RFA 針抜針後に穿刺ルートから出血を認めたが、鏡視下により出血部位を特定でき、高周波凝固止血を行い完全止血が得られ、安全に治療できたことを報告している(5, 6)。また C 型非代償性肝硬変 SVR 後の肝細胞癌に対して腹腔鏡下 RFA で安全に治療できた症例もあり、非代償性肝硬変のような出血リスクが高い症例の肝細胞癌においても腹腔鏡下 RFA の安全性は高いと考えられた。腹腔鏡下 RFA は確実な止血処置が実施でき、安全

な治療法であるが、太径の電極針を複数本刺入する multipolar RFA 施行にあたっては、穿刺ルート出血のリスクを念頭に、特に血小板数や凝固機能の低下した症例に対して事前の補充治療を含めた十分な対応と抜針時の注意が必要であると考えられた。

5 結語

Multipolar RFA では肝穿刺ルートからの出血予防として、RFA 針抜針時には十分にルート焼灼が必要である。腹腔鏡下 RFA は鏡視下で穿刺ルート焼灼および肝穿刺部からの出血に対しての止血が可能であり、また治療成績も良好であることから有効で安全な治療法である。

6 参考文献

1. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol.* 107 : 569–577, 2012.
2. Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K. Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancers. *J Gastroenterol.* 48 : 874–883, 2013.
3. Goto E, Tateishi R, Shiina S, Masuzaki R, Enooku K, Sato T, Ohki T, et al. Hemorrhagic complications of percutaneous radiofrequency ablation for liver tumors. *J Clin Gastroenterol.* 44 : 374–380, 2010.
4. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, Joko K, et al. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. *Hepatol Res.* 42 : 1058–1064, 2012.
5. Takaoka Y, Morimoto N, Miura K, Nomoto H, Murayama K, Hirosawa T, Watanabe S, et al. A successful treatment for hepatocellular carcinoma with Osler-Rendu-Weber disease using radiofrequency ablation under laparoscopy. *Clinical Journal of Gastroenterology.* 11 : 501–506, 2018.
6. Goka R, Morimoto N, Miura K, Watanabe S, Takaoka Y, Nomoto H, Tsukui M, et al. Successful treatment of hepatocellular carcinoma by laparoscopic radiofrequency ablation in a patient with hemophilia A. *Clin J Gastroenterol.* 13 : 907–913, 2020.