

氏 名	たかおか よしなり 高岡 良成
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 830 号
学位授与年月日	令和 4 年 8 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 佐 久 間 康 成 (委 員) 准教授 仲 矢 丈 雄 准教授 三 重 野 牧 子

論文内容の要旨

1 研究目的

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。

C 型肝炎ウイルス (HCV) は肝硬変や肝細胞癌 (HCC : hepatocellular carcinoma) の主な原因の一つである。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。C 型肝炎の治療は、2014 年以降、direct acting antiviral (DAA)療法が主流になり、高い抗ウイルス効果が得られている。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が、2019 年 2 月に C 型非代償性肝硬変に対して Sofosbuvir (SOF) /velpatasvir(VEL)12 週治療が承認された。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 達成したにもかかわらず 50~53%の症例で 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の改善が得られなかったとの報告もある。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。

また非代償性肝硬変では SVR 達成後の 1 年後の HCC 発癌率は 5.4%と報告されており、SVR 後も HCC 発癌に注意する必要がある。HCC の局所治療法としてラジオ波焼灼術(Radiofrequency ablation : RFA) は、低侵襲な治療法であり、当院では腹腔鏡下での RFA 療法を行っている。非代償性肝硬変では出血リスクや SVR 後の発癌リスクがあるため、HCC 治療における腹腔鏡下 RFA においての有効性と安全性についても検討した。

2 研究方法

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。SVR12 は治療終了 12 週間時点における HCV-RNA 未検出と定義した。肝機能については CP score と MELD score を用いて評価した。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。

3 研究成果

【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。男性は 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。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+Ribavirin 治療）でウイルス再燃した症例は 1 例であった。HCC 治療歴がある症例は 23 例（31.9%）であった。

【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。非 SVR の 3 例は副作用により 2 週で治療中断した 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。

【SVR12 を達成した症例の検討】

治療終了 12 週間では治療前と比較して CP score は改善が 75.0%（51/68）、不変が 19.1%（13/68）、悪化が 5.9%（4/68）であった。また CP class においては改善が 48.5%（33/68）、不変が 50.0 %（34/68）、悪化が 1.5%（1/68）であった。

CP score 非改善に関連した因子を検討したところ、多変量解析にて 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有意因子として抽出された（ $p<0.05$ ）。

【HCC の経過と治療】

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（83.3%）であった。

【安全性について】

有害事象は 22 例（30.6%）で認めた。主な有害事象としては肝性脳症：11 例（15.3%）、皮膚症状（掻痒感、発疹）：7 例（9.7%）であった。有害事象で SOF/VEL 治療が中止された症例は 2 例であった。1 例は、治療 2 週後に 肝性脳症（grade2）で中止となり、もう 1 例は、治療 3

週後に間質性肺炎（grade3）で中止となった。死亡例は 1 例認め、治療終了 11 週後に既存の心疾患で死亡となった。

4 考察

本研究の C 型非代償性肝硬変に対する SOF/VEL12 週治療による 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 達成率よりも高い結果であった。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や、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。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。治療前に NS5A 領域の変異検索を行っていないが、研究対象となった症例の中で DAA 治療歴がある症例が 1 例のみで、他は全例初回治療であったため、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。

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。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。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 balloon-occluded transfemoral obliteration（BRTO）などのシャント閉塞術追加の検討も有用と考えられた。

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。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、DAA 治療により肝予備能が改善すれば HCC に対してより積極的な治療も可能となる。HCC の局所治療法として RFA 療法は広く普及しており、当院では腹腔鏡下 RFA を行っている。腹腔鏡下 RFA は治療成績も良好であり、また肝穿刺部などからの出血に対して鏡視下で止血処置が可能であり安全性も高い。当院では肝内血管の蛇行拡張が著しい Osler-Rendu-Weber 病併存の HCC に対し、腹腔鏡下 RFA で安全に治療可能であったことを報告している。非代償性肝硬変では SVR 後も比較的高い発癌リスクがある。非代償性肝硬変のような出血リスクが高い症例の HCC 治療においても腹腔鏡下 RFA 治療の安全性は高いと考えられた。

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、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 結果

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。

論文審査の結果の要旨

近年、C 型肝炎におけるウイルス治療の進歩は目覚ましいものがあり、DAA(Direct Acting Antivirals)の登場によりウイルス排除率は 90%を超え、C 型肝炎は治る時代となってきた。その一方、肝予備能の悪い非代償性肝硬変症例におけるウイルス治療 (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。本検討では独自に多施設共同試験を組むことでその安全性、有効性の再検証が行われた。さらに、C 型肝炎根治後の発癌の問題が指摘されており、自治医大で行っている肝細胞癌に対する腹腔鏡下ラジオ波焼灼術の安全性、有効性について評価した。本論文は、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まとめた 2 章よりなるものである。

結果であるが、今回の検討における C 型非代償性肝硬変に対する SOF/VEL12 週治療の SVR12 (sustained virological response : 治療終了後 12 週) 達成率は既報もよりも高く優れた成績であった。中でも、非代償性肝硬変に対する SVR12 達成後の Child-Pugh score の非改善と、太い門脈体循環シャントの存在との関連が認められた。ある一定以上(6 mm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あり、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た。また、治療可能なシャントであれば、ウイルス治療前に閉塞しておくことを推奨している。

肝細胞癌に対する腹腔鏡下ラジオ波焼灼術であるが、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としてあげられた。なかでも、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、腹腔鏡下ラジオ波焼灼術を行い、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。(1 報は高岡氏の副論文として英文誌で報告)

以上、本論文は C 型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療における安全性、有効性を示すと同時に門脈体循環シャントを有する症例への治療戦略を提唱した。また、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術を腹腔鏡下で行う事の安全性、有効性を明らかにしており、これらの内容は今後の C 型肝炎ウイルス治療、出血傾向を伴う肝細胞癌症例の治療を考えるうえで重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

試問の結果の要旨

多施設共同で行われた、「C 型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療」についてプレゼンテーションが行われた。発表は明快で、質問にも適切に答えていたが、学位論文の本文としては簡潔すぎるため、全体にわたりより丁寧に記述すべきとの指摘があった。また、副論文は出血傾向を伴う難病に対するラジオ波焼灼術を行った症例報告であり、安全に治療ができた点で意義があると考えられた。当院で行っている腹腔鏡下ラジオ波焼灼術の独創性を主論文と関連付けてまとめた方がよいとの指摘を受け、論文全体を 2 部構成とし、申請者のこれまでの肝臓内科医としての経緯を総括できるような内容に仕上げるという事で意見が一致した。

また、以下の点について再考が求められた。

- ・現在行われている C 型肝炎治療法は優秀でほとんどの症例で治療に成功しているという結果であるが、本治療法でもウイルスを駆除できなかった症例に関する考察も必要。また、現時点でフォローできる症例などで追加の情報がもしあれば加えて考察することが望ましい。
- ・今回の結果を踏まえ、非代償性肝硬変に対する本抗ウイルス薬治療法に、新たにどのような改善の余地があるか否かについての考察が必要。(静脈瘤の治療を事前に加えるかどうかなどについて。)
- ・シャントの太さが非代償性肝硬変の抗ウイルス薬による治療効果と相関するというのが、本研究の今まで他で言われていない新しい発見とのことであった。しかし、なぜ他の因子で有意な相関がみられず、シャントが相関するのかということに関する考察。

最後に、統計学的手法について再考する必要があることが示された。

これら指摘事項に基づき、論文が適切に修正されることを条件として合格と判断した。