

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の長期的効果

手良向 聡

アムジェン(株)Biomedical Information 室

背 景

1998 年の統計によると、日本における肝および肝内胆管癌による死亡数は年間約 33,400 人を数え、気管支および肺癌、胃癌、大腸癌について 4 番目となっている。原発性肝癌の 95%を占める肝細胞癌患者における C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性割合は 76%であり、肝がん予防という観点から、HCV の持続感染による肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患に対する治療の重要性は広く認識されている。

インターフェロン(IFN)は、HCV 感染に対する有効な治療法として 1980 年代に臨床に導入され、日本においては 1992 年から C 型慢性肝炎に対して広く用いられている。日本における IFN の投与期間は通常 6 か月であり、治療終了後 6 か月以上の HCV 持続消失割合は、全体としてほぼ 25～35%と報告されている。

IFN 治療により肝細胞癌の発生が抑制されているか、また短期的な効果が長期的な効果と関連があるかについて多くの関心が集まっている。しかし、C 型慢性肝炎患者を対象に、IFN 療法が肝細胞癌をどの程度抑制するかについて前向き介入研究を行なうことは、肝細胞癌の発生率の低さなどから現実的には困難であり、現在まで報告されていない。このような背景のもとに、以下の 2 つの研究を実施した。

研究 A:

日本における C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の肝がん予防効果 — 観察研究のメタアナリシス —

(薬剤疫学, 5(2), 2000. in press)

【目的】日本で実施されたいくつかの研究結果を併合することにより, C 型慢性肝炎患者の肝がん発生リスクおよび IFN 治療の肝がん予防効果を評価する。

【デザイン】文献に基づくメタアナリシス

【方法】MEDLINE, EMBASE などの系統的レビューにより, 日本で実施された C 型慢性肝炎患者の追跡研究を選択した。まず, 比較群を持つ研究について, 研究ごとに推定された治療間の発生率比から, 非 IFN 治療群と IFN 治療群の非調整発生率比を推定した。それらの研究の一部から交絡因子の影響を評価した修正係数を推定したのち, それを用いて調整済み発生率比を推定した。また, 全研究を含めて各治療群の 5 年間肝がん発生リスクを推定した。

【結果】レビューの結果, 13 の後向きコホート研究 (20 コホート) が選択された。そのうち, 非 IFN 治療コホートと IFN 治療コホートを含む 7 研究 (非 IFN 治療群: 1,498 患者, IFN 治療群: 5,451 患者) がメタアナリシスの対象となった。非調整発生率比の要約推定値は 0.37 (95%信頼区間:

0.30-0.46) であった。性, 年齢, 肝線維化ステージなどの交絡因子を調整するために多変量解析を行っている 4 研究から, 非調整発生率比と調整済み発生率比の比である修正係数は 0.64 と推定された。修正係数を用いて推定された非 IFN 治療に対する IFN 治療の肝がん発生に関する調整発生率比は 0.58 (95%信頼区間: 0.46-0.73) であった。また, 全ての研究を含めた場合の 5 年間の要約リスクは非 IFN 治療群 (n=2,016) では 0.107 (95%信頼区間: 0.094-0.120), IFN 治療群 (n=6,691) では 0.051 (95%信頼区間: 0.046-0.056) と推定された。

【結論】IFN 治療は C 型慢性肝炎患者において肝がん発生リスクを減少させることが明らかとなった。

研究 B:

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の短期的効果と予後 —シミュレーション研究—

(第 11 回日本疫学会学術総会講演集:p76, 2001)

【目的】IFN 療法による HCV 消失, ALT 正常化などの短期的効果から肝がん発生, 死亡などの予後の予測を試みる。

【方法】疾患の自然経過を記述するために, C 型慢性肝炎, 代償性肝硬変, 非代償性肝硬変, 肝細胞がん, 死亡という5つの状態を持つマルコフモデルを設定し, 日本人を対象としたコホート研究の結果から各状態間の推移確率を推定した(詳細は第 10 回日本疫学会学術総会講演集:p78, 2000)。肝疾患以外の死亡に関しては厚生省「平成 10 年簡易生命表」を用いた。IFN 療法の短期的効果は Sustained Response (SR; ウィルス持続陰性化), Biochemical Response (BR; ウィルス陽性かつ ALT 正常化), No Response (NR; SR, BR 以外)の3つに分類した。NR に対する SR あるいは BR の肝がん発生リスクの推定値, それぞれ 0.250 あるいは 0.271¹⁾, を用いて短期的効果別の慢性肝炎から代償性肝硬変あるいは肝細胞がんへの推移確率を推定した。NR の肝がん発生リスクは No Treatment (NT; IFN 療法なし)のリスクと同等であると仮定した。

【結果と考察】50 歳のコホートを想定したコホートシミュレーションにより, IFN 療法の短期的効果のいくつかのパターン別に肝がんの累積発生率(10 年), 肝疾患による累積死亡率(10 年), 肝疾患以外による累積死亡率(10 年)及び期待生存年を推定し, NT と比較した結果を下表に示す。SR が 30%, BR が 10%の場合, 肝がん発生リスクおよび肝疾患死亡リスクは約 30%減少し, 期待生存年は約 3 年延長されることが明らかになった。このモデルを拡張し, ウィルス量などのリスク因子別にモデルを作成すれば, リスク因子ごとの予後の推定が可能である。さらに, 各疾患状態でのコストの推定値から生涯コストの推定を行えば, IFN 療法に関する費用効果分析も可能であり, このモデルはその際の基礎となるモデルとして有用であると考ええる。

予 後	IFN 療法 なし (NT)	IFN 療法の短期的効果		
		SR:30% BR:10%	SR:40% BR:10%	SR:45% BR:15%
肝がん・累積発生率(%)	19.7	14.2	12.8	11.4
(NT との差)		(-5.5)	(-6.9)	(-8.3)
肝疾患・累積死亡率(%)	13.3	9.5	8.5	7.6
(NT との差)		(-3.8)	(-4.8)	(-5.7)
肝疾患以外・累積死亡率(%)	4.5	4.6	4.6	4.6
(NT との差)		(+0.1)	(+0.1)	(+0.1)
期待生存年(years)	21.2	24.0	24.7	25.4
(NT との差)		(+2.8)	(+3.5)	(+4.2)

【参考文献】

1) Yoshida H, et al. Ann Intern Med 1999; 131:174-181.