

研究計画書

「C型肝炎患者に対するペグインターフェロン/リバビリン併用療法及びペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬併用療法と、インターフェロンフリー経口抗ウイルス治療薬による HCV-RNA 持続陰性化症例における肝発癌抑制効果の検討」

—全国済生会肝臓研究グループ多施設共同研究—

Version 1-1

2019 年(令和元年) 8 月 16 日

1. 研究テーマ

C型肝炎患者に対するペグインターフェロン/リバビリン併用療法及びペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬併用療法と、インターフェロンフリー経口抗ウイルス治療薬による HCV-RNA 持続陰性化症例における肝発癌抑制効果の検討—全国済生会肝臓研究グループ多施設共同研究—

2. 研究目的

C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン併用療法は 2004 年に上市されたペグインターフェロン/リバビリン併用療法、2011 年からのペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬併用療法が、唯一の抗ウイルス療法として君臨してきた。このインターフェロン併用療法は、抗ウイルス効果としては不十分でかつインフルエンザ様症状、鬱病、間質性肺炎、貧血等の副作用等の問題から発癌リスクの高い高齢者には治療が困難であったが、HCV-RNA 持続陰性化

(sustained virological response; SVR) が得られた場合はその後の肝発癌が抑制されるという報告がなされ、インターフェロンによる肝発癌抑制効果が推測されてきた。しかし、2014年9月のインターフェロンフリーの経口抗ウイルス薬 (direct acting antivirals; DAAs)、ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の登場を皮切りに、非常に良好な抗ウイルス効果とインターフェロン製剤特有の副作用を認めないことから、肝線維化進行例、高齢者であっても抗ウイルス治療が積極的に行われるようになった。しかしインターフェロンを使用しないことから、SVR例における肝発癌抑制効果は現在までに各施設からの報告が散見されるが、結論が出ていないのが現状である。生命予後改善が最終目標である抗ウイルス療法においてSVR例における肝発癌率の検討は意義深い。実際に長期観察例で肝発癌抑制効果が認められるかどうかは今後の多数例による検討を待たなければならない。

そこで本研究では、全国済生会肝臓共同研究グループ参加施設の多地域、多数例にて、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法及びペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬併用療法と、DAAs使用例において、SVR例における累積肝発癌率を調査することで、それぞれの抗ウイルス療法の長期的な肝発癌抑制効果を検討することを目的とした。

3. 対象と方法

<対象>

全国済生会肝臓研究グループ参加病院 (福井県済生会病院、岡山済生会総合病院、済生会吹田病院、済生会宇都宮病院、済生会和歌山病院、済生会今治病院、済生会熊本病院、済生会唐津病院、済生会松山病院、済生会新潟第二病院、東京都済生会中央病院、神栖済生会病院、済生会江津総合病院、済生会横浜東部病院) に於いて、C型肝炎患者で、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法及びペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬併用療法と、インターフェロンフリー経口抗ウイルス治療薬ペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬 3 剤併用療法およびインターフェロンフリー経口抗ウイルス治療薬を施行した患者。対象者の登録期間は2004年12月1日から2020年1月31日までとする。

<方法>

上記患者において、通常診療で定期的に施行する、6ヶ月に1回の各種画像検査 (MRI/CT/腹部超音波検査)、腫瘍マーカー検査 (AFP/DCP(PIVKA II)) を行う。抗ウイルス治療法別の累積肝発癌率については、傾向スコアマッチングを行い比較検討する。さらに、肝発癌に影響する可能性のある因子として、脂肪肝、肝線維化等肝発癌に関連する項目についても測定する。

<測定項目>

1. 治療前因子

年齢、性別、BMI、上記抗ウイルス治療の前の抗ウイルス治療の有無、前治療不成功例は薬剤耐性ウイルスの状況（NA5A 領域）、アルコール摂取の有無、糖尿病の有無、肝癌治療歴、年齢、性別、HCC 家族歴、肝線維化マーカー（4 型コラーゲン 7S、M2BPGi）、AST、ALT、アルブミン、総コレステロール、血小板、抗ウイルス治療前 HCV RNA 量、AFP、AFP-L3、PIVKA II、AMI (apoptosis inhibitor macrophage)

2. 抗ウイルス治療終了後因子（治療終了後 3 カ月/6 ヶ月）

抗ウイルス効果（SVR24）、抗ウイルス治療中止の有無、AFP、AFP-L3、PIVKA II、肝線維化マーカー（4 型コラーゲン 7S、M2BPGi）、AST、ALT、 γ GTP、血小板、アルブミン、総コレステロール、AIM

3. 発癌時因子

肝癌最大腫瘍径・個数、治療方法、アルコール摂取の有無、糖尿病の有無、BMI、AFP、AFP-L3、PIVKA II、肝線維化マーカー（4 型コラーゲン 7S、M2BPGi）、ALT、 γ GTP、血小板、総コレステロール、AIM

<主要評価項目>

ペグインターフェロン/リバビリン併用療法及びペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬併用療法と、インターフェロンフリー経口抗ウイルス治療薬における累積肝発癌率

<副次的評価項目>

肝発癌症例、非発癌症例における各背景因子

（抗ウイルス効果、糖尿病、AFP、AFP-L3、PIVKA II、肝線維化マーカー（4 型コラーゲン 7S、M2BPGi）、AIM

<研究における医学倫理的配慮>

1. 研究の対象となる患者個人の人権の擁護方法

本研究に際し、患者個人の人権擁護のために下記の点に倫理的配慮を行う。

(1) 研究強力は自由意思で決定でき、協力しなくても不利益を受けないように配慮する。

(2) いつでも同意撤回可能である。

(3) 個人の情報は保護されるように配慮する。

2. 研究の対象となる患者個人に理解を求め同意を得る方法

院内掲示もしくはホームページへの掲示（オプトアウト）による。

<治療の費用>

通常の保険診療の範囲内であり、別に発生することはないと考えるが、もし発生した場合は各

研究参加施設の研究費などで賄う。

<研究実施期間>

2015年9月1日～2021年3月31日

本研究での抗ウイルス治療薬は抗ウイルス治療効果が高率であり、肝発癌率が低率であると予想される。よって比較検討のためには長期観察が必要であり、登録される症例数、肝発癌症例数にもよるが、当面は研究実施期間を約5年間と想定し、上記設定を行った。

<目標症例数>

インターフェロン併用症例 500 例

インターフェロンフリー症例 1500 例

<研究者名（所属施設、所属、氏名）>

岡山済生会総合病院 山本和秀

岡山済生会総合病院 大澤俊哉

岡山済生会総合病院 藤岡真一

岡山済生会総合病院 川上万里

岡山済生会総合病院 高島真里

岡山済生会総合病院 池田房雄

岡山済生会総合病院 浮田 實

済生会和歌山病院 川口雅功（主任研究員）

福井県済生会病院 野ツ俣和夫

済生会吹田病院 島 俊英

済生会宇都宮病院 原田 学

済生会今治第二病院 堀池典生

済生会今治病院 大本昌樹

済生会熊本病院 近澤秀人

済生会唐津病院 柳田公彦

済生会松山病院 宮岡弘明

済生会新潟第二病院 石川 達

東京都済生会中央病院 中澤 敦

神栖済生会病院 長野具雄

済生会横浜東部病院 乾あやの

済生会江津総合病院 堀江 裕

通院中の患者さんへ（臨床研究に関する情報）

当院では、以下の臨床研究を実施しております。この研究は、通常の診療で得られた過去の記録をまとめることによって行います。このような研究は、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定により、研究内容の情報を公開することが必要とされております。この研究に関するお問い合わせなどがありましたら、以下の「問い合わせ先」へご連絡ください。

〔研究課題名〕

「C型肝炎患者に対するペグインターフェロン/リバビリン併用療法及びペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬併用療法と、インターフェロンフリー経口抗ウイルス治療薬によるHCV-RNA持続陰性化症例における肝発癌抑制効果の検討」

—全国済生会肝臓研究グループ多施設共同研究—

〔研究機関〕

- ・ 岡山済生会総合病院 肝臓病センター

〔研究の目的〕

・ペグインターフェロン/リバビリン併用療法及びペグインターフェロン/リバビリン/プロテアーゼ阻害薬併用療法と、インターフェロンフリー経口抗ウイルス治療薬による肝炎ウイルス治療が、肝細胞癌再発を抑制するのかどうかを明らかにすること

〔研究の方法〕

- ・対象となる患者さん

当院において2004年12月1日から2020年1月31日までの間に当院で抗C型肝炎ウイルス療法を受けられた患者さん。

- ・利用するカルテ情報

年齢・性別・既往症などの患者背景、治療の成功率などの治療経過、検査データを抽出します。

〔個人情報の取り扱い〕

・利用する情報からは、お名前、住所など、患者さんを直接同定できる個人情報は削除します。また、研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も患者さんを特定できる個人情報は利用しません。また、ご自身のデータを研究に利用することを

承諾されない方は以下の〔問い合わせ先〕にご連絡下さい。その場合も、診療上何ら不利な扱いを受けることはありません。

〔問い合わせ先〕

岡山県岡山市北区国体町2-25 岡山済生会総合病院 肝臓病センター

担当：藤岡真一

電話 086-252-2211