第２１回道南医学会医学研究奨励賞受賞論文（医師部門）

C 型肝炎に対する DAA 治療後の肝細胞癌発生状況

市立函館病院　消化器病センター　消化器内科　○山　本　義　也、[2nd]伊　藤　　淳、
北潟谷　　隆、　霜　田　佳　彦
大　野　正　芳、　工　藤　大　樹
畑　中　一　映、　成　瀬　宏　仁

【要旨】

DAA 製剤の登場以降、C 型肝炎に対する抗ウイルス治療は大きく進歩した。現在はインターフェロンフリー療法が治療の中心であり、ウイルス排除が 100%近く期待できる時代になった。一方、治療対象に高齢者や線維化進展例が多く含まれるようになり、DAA 治療後の肝発癌の増加が懸念されている。当院の経験でも年齢、線維化の程度、肝癌既往の有無、抗ウイルス効果が、治療後発癌に影響していた。DAA 治療による肝発癌抑制効果は依然検証が必要な時期であり、慎重なフォローアップが必要である。

【キーワード】：C 型肝炎、DAA、インターフェロンフリー治療

【はじめに】

C 型肝炎に対する抗ウイルス治療は、インターフェロン（IFN）/Ribavirin（RBV）併用療法が標準治療として長く行われていたが、治癒率は 50%前後にとどまっていた。平成 23 年 Direct Acting Antivirals（DAA）が登場し、IFN/RBV と併用することで治癒率は 80%にまで改善した。更に平成 26 年からは、IFN を併用しない IFN free 療法が中心となり、現在では治癒率 90%台にまで治療効果が飛躍的に向上している。

IFN 治療による肝発癌抑制については、これまで多くの報告がなされているが、IFN free 治療においては対象に高齢者や肝硬変症例が多く含まれ、治療後発癌の増加が懸念されている。今回、IFN free 療法導入症例の治療後肝発癌状況について検討したので報告する。

【対象と方法】

当科で導入した IFN free 療法のうち Sustained Virological Response（SVR）12（治療終了後 12 週目の C 型肝炎ウイルス持続陰性化）判定可能な C 型慢性肝障害 235 例の治療後肝癌発生状況について、全体および肝癌既往の有無別に累積発癌率、肝発癌関連因子を検討した。更に実臨床において IFN 治療導入年齢の上限と思われる 75 歳未満を非高齢群、75 歳以上を高齢群として、累積肝発癌率を比較検討した。尚、統計学的解析については、累積肝発癌率は Kaplan-Meier 法を用いLog-rank test にて検定、肝発癌関連因子は、Mann-Whitney U-test および$\chi 2$検定を用い単変量解析を行い、有意な因子について Logistic regression analysis を用い多変量解析を行った。

【結果】

患者背景は、男性/女性 107/128 例、年齢中央値 69（30～88）歳、初回/抗ウイルス治療歴あり 150/85 例、慢性肝炎/肝硬変 184/51 例、肝癌既往有/無 24/211 例、Genotype1/2 型 166/69 例だった（表 1）。治療内容は Daclatasvir（DCV）/Asnaprevir（ASV）66 例、Sofosbuvir（SOF）/Ledipasvir（LDV）73 例、Ombitasvir（OBT）/Paritaprevir（PTV）18 例、SOF/RBV 69 例、Elbasvir（EBR）/Grazoprevir（GZR）9 例で、SVR12 は各々93、97、100、94、100%だった。

治療後の肝発癌は、平均観察期間 569 日で 17 例確認された。背景は男性/女性 7/10 例、年齢中央値 78 歳、慢性肝炎/肝硬変 4/13 例、肝癌既往有/無 10/7 例で、IFN free 終了後から肝癌発症までの期間中央値は 235（2～623）日だった。肝癌既往例の最終治療内容は、手術 2 例、RFA6 例、TACE2 例で、肝癌治療後から IFN free 導入までの期間中央値は 268（26～3230）日だった（表 2）。累積肝発癌率については、全体では 6 ヶ月 3.0%、12 ヶ月 5.5%、18 ヶ月 8.0%、肝癌既往有/無別では各々25.5/0.5%、40.0/1.6%、44.8/3.6%だった（P<0.01）（図 1）。

DAA 治療後に肝癌を発症した症例（発癌あり群）としなかった症例（発癌なし群）の各種背景を比較し、肝発癌関連因子について検討した。全体 235 例において、単変量解析では高齢、肝硬変、肝癌既往あり、白血球低値、血色素低値、血小板低値、AFP 高値、M2BPGi 高値、FIB-4 Index 高値、腎機能低下、Non SVR が肝発癌関連因子として抽出され、多変量解析では有意ではないものの、高齢、肝癌既往あり、Non SVR が傾向として挙げられた。肝癌既往のない 211 例で同様の検討をし

たところ、単変量解析で高齢、肝硬変、AFP 高値、M2BPGi 高値、FIB-4 Index 高値、Non SVR が肝発癌関連因子として抽出され、多変量解析では有意ではないものの、高齢、M2BPGi 高値が傾向として挙げられた（表 3）。肝癌既往のある 24 例においては、単変量解析で Non SVR 例で肝癌ができやすい傾向が確認された（表 4）。高齢群(75 歳以上)の肝癌既往有/無別の累積発癌率は、各々6 ヶ月 17.5/1.9%、12 ヶ月 27.8/4.0%、18 ヶ月 48.4%/12.1%だった (P<0.01)。一方、非高齢群(75 歳未満)においては、肝癌既往有/無別で 6 ヶ月 31.6/0%、12 ヶ月 31.6/0.7%、18 ヶ月 41.3%/0.7%だった (P<0.01) （図 2）。

【考察】

2014 年 IFN free 治療である DCV/ASV 療法が登場して以来、治療成績の向上した DAA 製剤が次々と市販されている。当院の経験でも最近の IFN free 治療による SVR は 90%台後半に到達している。IFN free 治療は全般的に有害事象が軽微であり、これまで IFN の導入が困難だった高齢者、肝硬変患者に対しても問題なく安全に治療することが可能である。

C 型肝炎に対する抗ウイルス治療後の肝発癌については、IFN 療法に関して本邦からもこれまで数多くの報告があり、SVR 後の肝発癌関連因子として、線維化進展、男性、高齢、糖尿病合併、飲酒者、効果判定時の AFP 値などが挙げられている[1)-2)]。IFN free 療法は、2014 年以降の導入であるため、まだ短期経過の検討ではあるが、治療後肝発癌について報告がなされつつある。2016 年スペインのグループから DAA 治療後に肝癌再発が促進されたとの報告があり注目を集めた[3)]。その後、他のグループからは否定的な見解が報告されるなど、依然一致した結論には至っていない[4)]。本邦からも DAA 治療後の肝発癌について報告が出始めているが、今のところ肝発癌抑制効果について IFN 併用療法と差がないとの結果であった[5)-8)]。

今回の我々の検討では、DAA 治療終了 12 週間以上経過した C 型慢性肝障害 235 例中、17 例で肝癌発症が確認された。新規発癌 7 例と肝癌既往からの再発 10 例であったが、DAA 終了後の累積肝発癌率は各々、6 ヶ月後で 0.5%、25.5%、12 ヶ月後で 1.6%、40%と大きな差が認められていた。一般的に肝癌根治治療後の再発率は、5 年で 70～80%と高率であると言われており、肝発癌関連因子の検討は両者を分けて考えるべきである。肝癌既往のない 211 例の解析では、肝発癌関連因子として年齢、線維化関連項目、抗ウイルス治療効果が挙げられた。高齢、線維化進展は、これまでも C 型関連肝癌の危険因子として述べられており妥当な結果である。DAA 治療において、治療開始後 1 週目頃から AST、ALT は低下し始め、正常化してゆく。SVR が得られると、その効果は維持され、結果として自験例でも各種線維化マーカーは良好に低下していた(データ記載せず)。治療後短期の経過ながら、既に SVR 達成の有無で DAA 治療後発癌率に差が出たことは興味深い。肝癌既往のある 24 例の解析では、抗ウイルス治療効果が肝癌再発に影響する項目として挙げられた。既に肝癌を一度発症している集団であるため、一般的な年齢、線維化マーカーの差は認められなかったものと推測されるが、抗ウイルス治療効果、すなわち SVR による持続炎症の鎮圧が肝癌再発予防にとって重要であることが示唆された。肝癌初発例・既往例何れの検討においても SVR 達成は重要な肝発癌に影響を及ぼす項目であったが、現在の IFN free 治療はほぼ 100%に近い SVR が期待できる時代となっており、DAA 製剤の進歩に伴い解決できた内容と言えるだろう。

IFN free 治療後、特に SVR 症例のフォローアップについては一定の見解が定まっていないのが現状である。例えば今回我々は年齢 75 歳を区切りとして DAA 後の累積肝発癌率について検討したところ、それほど発癌率の高くない肝癌既往のない症例においても、高齢群/非高齢群で各々、6 ヶ月後 1.9%、0%、12 ヶ月後 4.0%、0.7%と差が認められていた。年齢以外にも線維化、糖尿病合併、飲酒歴の関与も非常に重要ではあるが、DAA 後の発癌リスクはある程度層別化できる可能性がある。症例を蓄積し、多数例での検討が必要である。

【おわりに】

C 型肝炎に対する抗ウイルス治療は、IFN free 全盛期となり高率に SVR が目指せる時代になった。しかし、C 型肝炎患者の高齢化が顕著な我が国においては、SVR は一つの通過点と認識すべきである。DAA による発癌抑制効果は、まだ検証が必要な時期であり、現時点では個々の症例に応じて慎重なフォローアップを心掛けるべきである。

【文献】

1) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T et al:α-feto-portein levels after interferon therapy and risk of hepatocarinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatology 58:1253-1262, 2013
2) Hirakawa M, Ikeda K,Arase Y et al:Hepatocarcinogenesis following HCV RNA eradication by interferon in chronic hepatitis patients. Inern Med 47:1637-1643, 2008
3) Reig M, Marino Z, Perello C et al:Unexpected high rate of early tumor recurrence in

patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol 65:719-726, 2016
4) ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and co23 CUOILt cohorts). Electronic address:stanislas.pol@aphp.fr:Lack of evidence of an effect of diredt-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma:Data from three ANRS cohorts. J Hepatol 65:734-740, 2016
5) Nagaoki Y, Imamura M, Aikata H et al:The risks of hepatocellular carcinoma development after HCV eradication are similar Between patients treated with peg-interferon plus ribavirin and diredt-acting antiviral therapy. PLos One 12:e0182710, 2017
6) Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S et al:Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. J Med Virol 89:476-483, 2017
7) Minami T, Tateishi R, Nakagomi R et al:The inpact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular caricinoma. J Hepatol 65:1272-1273, 2016
8) Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M et al:Direct-acting antivirals decreased tumor recurrence after initial treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 62:2932-2942, 2017

表1 IFN free導入患者の背景

	n=235
年齢（歳）	69（30～88）
性別（男/女）	107 / 128
体重（kg）	59（35～101）
治療歴（初回/再治療）	150 / 85
CH / LC	184/ 51
HCC既往（あり/なし）	24 / 211
HCV RNA（log IU/mL）	6.2（1.8～7.5）
Genotype（1 / 2）	166 / 69
WBC（/μl）	4800（1500～28900）
Hb（g/dl）	13.0（7.5～17.6）
Plt（×10⁴/μl）	15.5（2.8～44.8）
ALT（IU/l）	36（9～379）
AFP（ng/ml）	4.3（2.0～250.8）
M2BPGi	1.87（0.29～20.0）
FIB-4 Index	3.1（0.2～18.9）
eGFR（ml/min/1.73m²）	74.1（2.8～199.2）
IL28B（major/minor）	166 / 68（未施行1）

表2　IFN free治療後肝発癌症例のまとめ

症例	年齢（歳）	性別	背景肝	肝癌既往	肝癌治療	DAA導入までの期間（日）	抗ウイルス効果	肝発癌までの期間（日）
1	82	M	LC	あり	RFA	26	SVR	2
2	72	F	LC	あり	TACE	353	SVR	2
3	74	F	LC	あり	Ope	1657	SVR	2
4	60	M	LC	あり	TACE	182	SVR	74
5	78	F	LC	あり	RFA	75	Non SVR	86
6	73	M	CH	あり	RFA	2329	SVR	168
7	78	F	LC	あり	RFA	3230	SVR	235
8	85	F	LC	あり	RFA	93	Non SVR	267
9	83	F	LC	あり	RFA	550	Non SVR	358
10	55	M	CH	あり	Ope	112	SVR	422
11	79	M	LC	なし	—	—	SVR	88
12	78	M	LC	なし	—	—	SVR	226
13	57	M	LC	なし	—	—	SVR	319
14	75	F	CH	なし	—	—	SVR	383
15	81	F	CH	なし	—	—	Non SVR	392
16	76	F	LC	なし	—	—	SVR	539
17	79	F	LC	なし	—	—	Non SVR	623

表3　肝癌既往のない211例における肝発癌関連因子

	発癌あり (n=7)	発癌なし (n=204)	*p* value univariate	*p* value multivariate
年齢（歳）	78 (57-81)	68 (30-88)	0.012	0.056
性別（男性/女性）	3/4	91/113	0.768	—
体重（kg）	65 (49-78)	59 (35-101)	0.474	—
治療歴（初回/再治療）	2/5	70/134	0.928	—
背景肝（CH/LC）	3/4	177/27	0.007	0.102
HCC既往（あり/なし）	0/7	0/204	—	—
HCV RNA (logcopies/ml)	6.0 (4.5-6.8)	6.2 (1.5-7.5)	0.573	—
Genotype (1/2)	6/1	139/65	0.568	—
WBC (/μl)	4300 (4100-5200)	4900 (1500-28900)	0.264	—
Hb (g/dl)	12.4 (7.5-14.9)	13.2 (7.6-17.6)	0.517	—
Plt (×10^4/μl)	13.1 (9.3-17.6)	16.4 (5.3-44.8)	0.123	—
ALT (IU/L)	50 (31-225)	36 (9-379)	0.165	—
AFP (ng/ml)	18.6 (10.7-30.7)	3.8 (2.0-250.8)	＜0.001	0.502
M2BPGi	6.2 (1.9-11.6)	1.7 (0.3-16.5)	0.002	0.052
FIB-4 Index	7.0 (3.1-8.3)	2.8 (0.2-17.2)	0.004	0.940
eGFR (ml/min/1.73m²)	71.6 (50.2-90.5)	76.1 (5.5-199.2)	0.258	—
IL28B (major/minor)	5/2	142/61	0.737	—
DAA効果(SVR/non SVR)	5/2	199/5	0.007	0.904

※ mean (range),　※ Mann-Whitney U-test, Chi square test, Logistic regression analysis

表4　肝癌既往のある24例における肝発癌関連因子

	発癌あり (n=10)	発癌なし (n=14)	*p* value univariate	*p* value multivariate
年齢（歳）	76 (55-85)	71 (61-83)	0.379	—
性別（男性/女性）	4/6	9/5	0.446	—
体重（kg）	52 (40-70)	58 (42-79)	0.160	—
治療歴（初回/再治療）	6/4	7/7	0.945	—
背景肝（CH/LC）	2/8	2/12	0.853	—
HCC既往（あり/なし）	10/0	14/0	—	—
HCV RNA (logcopies/ml)	6.3 (5.7-7.2)	6.1 (5.2-7.4)	0.331	—
Genotype (1/2)	8/2	13/1	0.550	—
WBC (/μl)	3650 (1800-5000)	3900 (1800-6600)	0.291	—
Hb (g/dl)	11.0 (10.3-12.8)	12.0 (8.6-14.9)	0.362	—
Plt (×10^4/μl)	11.7 (7.2-16.0)	9.2 (2.8-21.7)	0.578	—
ALT (IU/L)	48 (9-273)	34 (16-55)	0.107	—
AFP (ng/ml)	7.1 (2.0-29.3)	7.8 (2.2-63.3)	0.780	—
M2BPGi	7.3 (0.7-16.2)	7.8 (0.7-20.0)	0.930	—
FIB-4 Index	6.6 (1.6-16.1)	6.4 (1.9-18.9)	1.000	—
eGFR (ml/min/1.73m²)	55.4 (10.8-92.8)	69/5 (32.7-93.9)	0.349	—
IL28B (major/minor)	9/1	10/4	0.358	—
DAA効果(SVR/non SVR)	7/3	14/0	0.059	—

※ mean (range),　※ Mann-Whitney U-test, Chi square test, Logistic regression analysis

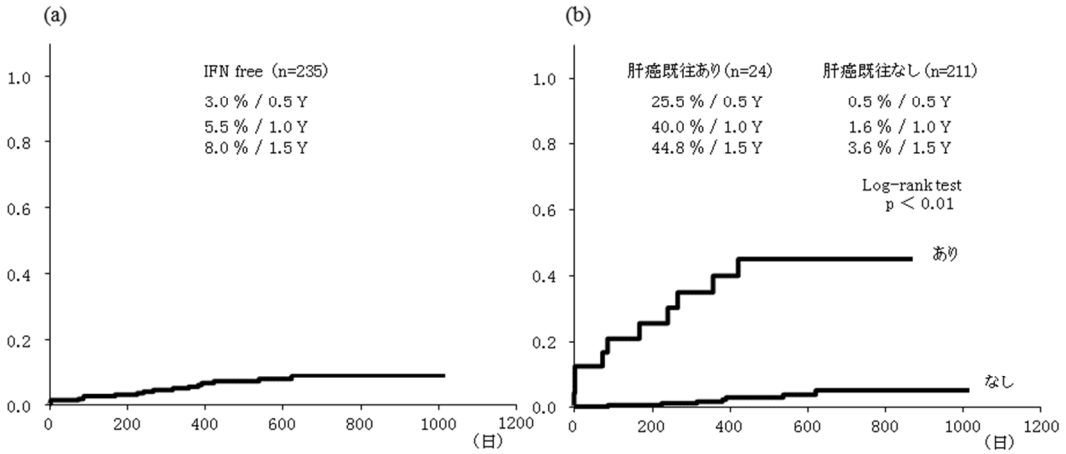

図1　累積肝発癌率 (a) IFN free導入全症例　(b) 肝癌既往別

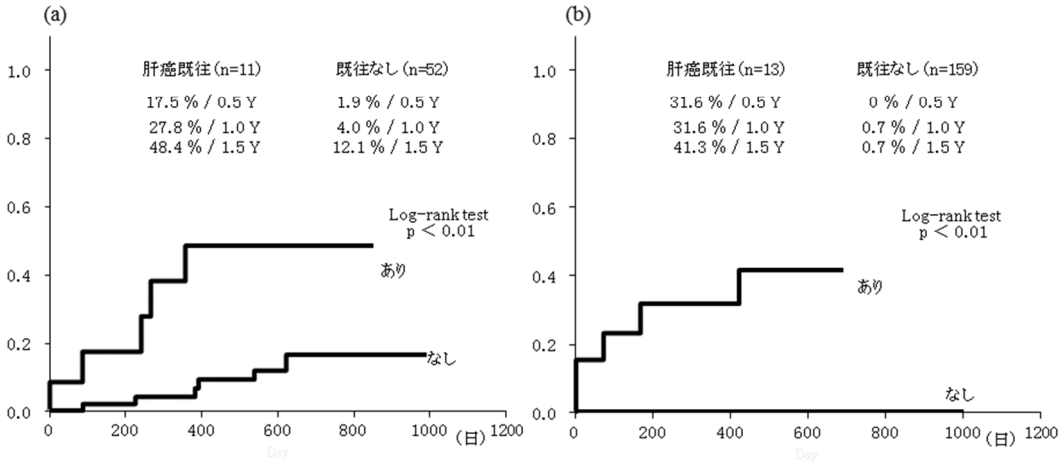

図2　肝癌既往別累積肝発癌率 (a) 75歳以上　(b) 75歳未満