

週刊

医学のあゆみ

Vol.259 No.4 2016 10/22

Journal of
Clinical and Experimental Medicine
(IGAKU NO AYUMI)
established in 1946

AYUMI

C型肝炎SVR後の 肝発癌

発癌リスクを考慮したC型肝炎の治療戦略

C型肝炎SVR症例の長期予後

C型肝炎SVR後の肝発癌関連因子

——DAAによるSVRでも肝発癌は抑止できるか

C型肝炎SVR後の肝発癌機序

C型肝炎SVR後の肝発癌高リスク群の設定——AFP値とM2BPGi値

C型肝炎SVR症例のフォローアップ戦略

——SVR症例のよりよい予後のために何が必要か？

SVR後に発生する肝細胞癌の発癌と再発の実態

HCV関連肝癌治療後の抗ウイルス療法

連載

◆グローバル感染症最前線——NTDsの先へ

C型肝炎SVR後の肝発癌関連因子

—DAAによるSVRでも肝発癌は抑止できるか

Factors associated with liver carcinogenesis after SVR in patients with HCV infection



坂本 穰(写真) 榎本信幸

Minoru SAKAMOTO¹ and Nobuyuki ENOMOTO²

山梨大学総合研究部医学域医学部附属病院肝疾患センター¹, 同内科学講座第1教室²

◎ C型肝炎の治療の目的は、ウイルス排除と、これによる肝炎の沈静化・肝線維化抑制、肝発癌抑止である。これまで IFN によりウイルス排除 (SVR) がなされると肝発癌が抑制されることが示されており、この効果は、肝発癌リスクが高い症例で顕著であることが判明している。しかし、SVR 達成後も肝発癌がみられ、肝線維化、男性、アルコール摂取、肝脂肪化、糖尿病が危険因子としてあげられている。しかし、このことから発癌リスクの高い集団では IFN による SVR によって肝発癌は抑制されるものの、いぜん発癌リスクは残存することが示唆される。一方、現在 C型肝炎に対する抗ウイルス療法は、直接作用型抗ウイルス剤 (DAA) による IFN フリーの治療が主体となっているが、これにより SVR が得られた場合の肝発癌リスクが減少するかどうかについては明確なエビデンスはない。また、DAA による治療は高い SVR 率が得られるため、肝発癌が減少することが期待されるが、肝臓治療後の治療では肝臓再発率が上昇するという報告が出され、あらたな議論になっている。しかし、これに対する反証論文もただちに提出され、今後の症例蓄積とともにあらたな展開が期待される。



C型肝炎, 肝発癌, SVR, インターフェロン, direct acting antivirals (DAA)

C型肝炎の治療の目的は、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) の排除と、これによる肝炎の沈静化と肝線維化進展抑制、そして肝発癌抑止である。この目標達成を可能とするのはこれまでインターフェロン (IFN) のみであったが、直接作用型抗ウイルス剤 (direct acting antivirals : DAA ; 「サイドメモ」参照) の開発により、従来、合併症や副作用のために IFN が使用できなかった症例にも治療対象が広がっている。しかも IFN を用いない、いわゆる “IFN フリー” 治療は、きわめて高い治療効果により確実にウイルス排除 (sustained viral response : SVR) 率は向上したが、治療適応の拡大により、もともと肝発癌リスクの高い症例でもウイルス排除が可能となり、発癌抑制効果が得られるかどうかは今後の検証が必要である。

HCV排除による治療による肝発癌抑止効果

HCV 排除による肝発癌抑止効果は、IFN 治療によるエビデンスとして多数示されている。この機序は HCV の排除により肝の炎症が沈静化し、肝線維化を改善するため肝発癌抑止効果を示すためと考えられているが、IFN そのものが肝発癌抑止効果を有するとの意見もある。Yoshida らは、国内の多施設共同研究として行われた 2,890 例の inhibition of hepatocellular carcinogenesis by interferon therapy (IHIT) study の結果として、男性、高齢者、肝線維化進展、IFN の治療がないこと、が肝発癌関連因子であると報告している。さらに、平均観察期間 4.3 年間の年間肝発癌率が、無治療群では肝線維化 F0/1, 2, 3, 4 別にそれぞれ 0.45, 1.99, 5.34, 7.88% であるのに対し、HCV

表 1 IFN治療によるSVR後の発癌危険因子(文献⁷⁾より改変)

著者	報告年	SVR 症例数	観察期間 (年)	危険因子	ハザード 比	発癌率 (100人/年当り)
Yoshida ら	1999	789	4.3	肝線維化 F0-1/F2/F3/F4		0.11/0.10/1.29/0.49
Makiyama ら	2004	1,197	5.9	男性 年齢 \geq 50 歳 肝線維化 \geq F3	5.9 7.4 2.3	
Ikeda ら	2005	1,056	4.7	男性 \geq 60 歳 AST $>$ 100 血小板数 $<$ 15 万/ μ L	3.1 3.1 2.8	
Tokita ら	2005	126	5.5	年齢 \geq 65 歳, アルコール摂取 \geq 27 g/day, 肝線維化 \geq F3		
Tanaka ら	2007	266	9.9	年齢 \geq 55 歳, 肝線維化 \geq F3, 肝脂肪化 \geq 2		
Akuta ら	2011	1,273	1.1	HCV1 1b コア 70 アミノ酸変異(Q または H) 肝線維化 \geq F3 年齢 \geq 55 歳	10.5 9.0 3.1	
Hung ら	2011	1,027	4.3	糖尿病		
Arase ら	2013	1,900	8.1	肝線維化 慢性肝炎/肝硬変 年齢(10 歳ごと): 慢性肝炎例 男性 アルコール摂取 2 型糖尿病 アルコール摂取: 肝硬変例	2.6 3.4 2.7 4.8 3.8	0.16/1.82
Asahina ら	2013	913	6.1	治療後 ALT \geq 40, 治療後 AFP \geq 10		
Oze ら	2014	1,425	3.3	年齢 \geq 65 歳 治療後 AFP \geq 5	5.8 8.1	

サイド
メモ

DAA製剤

現在、C型肝炎ウイルス(HCV)に対する直接作用型抗ウイルス剤(direct acting antivirals : DAA)は3種類の薬剤が使われている。すなわち、NS3-4 プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、NS5B ポリメラーゼ阻害剤、である。ポリメラーゼ阻害剤には、核酸型、非核酸型がある。わが国では、NS3-4 プロテアーゼ阻害剤のテラプレビル、シメプレビル、パニプレビルが PEG-IFN、リバビリンと併用で用いられ、アスナプレビルが NS5A 阻害剤のダクラタスビルと併用で、最初の IFN フリー治療として認可された。また、核酸型ポリメラーゼ阻害剤のソホスビルは、1 型の HCV に対しては NS5A 阻害剤のレジパスビルとの合剤で、2 型に対してはリバビリンと併用で用いられ高い治療効果を示している。また、NS5A 阻害剤のオムビタスビルは NS3-4 プロテアーゼ阻害剤のパリタプレビルに、リトナビルを加えた合剤として発売されている。今後も多くの DAA が開発され、多くは多剤の合剤で発売されると予想されている。

排除により 0.11, 0.10, 1.29, 0.49 に低下することを報告している。すなわち、発癌リスクは IFN による HCV 排除により 0.19 と約 1/5 に低下する¹⁾。

一方、ウイルスが排除されなくとも、ALT の正常化(生化学的著効)により肝発癌リスクがウイルス排除例と同等に低下することが上述の報告でなされており、肝関連死亡の減少により予後改善効果もあることが報告されている。また Nishiguchi らは、C 型肝硬変患者に対する 12~24 カ月の IFN- α 治療の後、中央値 4.9 間の観察の結果、肝発癌率が IFN 投与で有意に低下したことを報告し、IFN にはウイルス排除のみならず肝発癌抑止効果や予後改善効果もある可能性も指摘している²⁾。さらに Camma らは、肝硬変を含む C 型慢性肝炎患者 4,614 例の meta-analysis の結果、IFN 治療により発癌リスクは 12.8% 低下することを報告し、この効果は生化学的著効例で顕著であると報告している³⁾。したがって、IFN 治療によるウイルス排除のみならず、肝機能正常化が肝発癌抑止効果をもたらすこと示している。

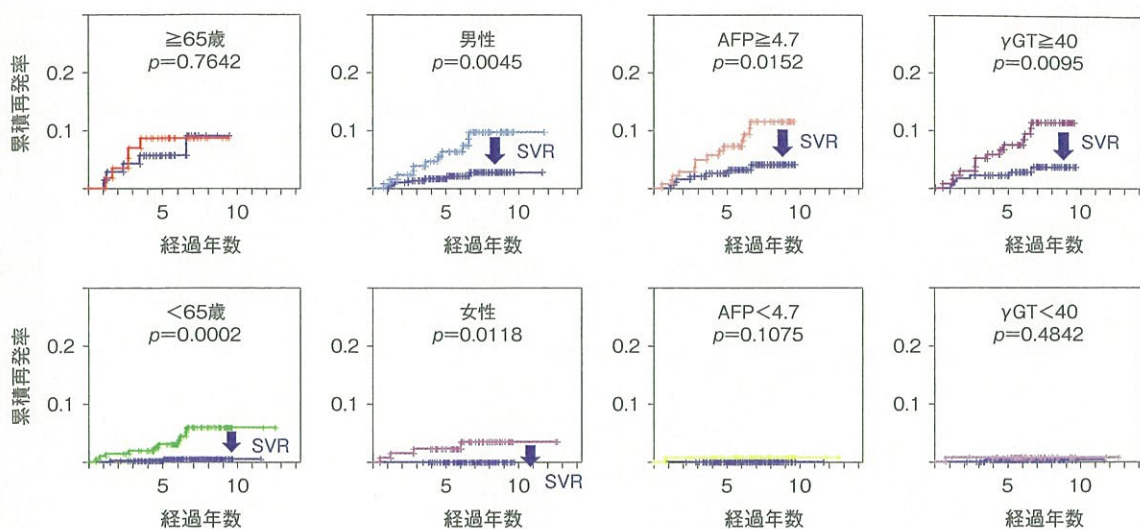


図 1 ウイルス排除による発癌リスクの低減
Cochran-Mantel-Haenszel 検定.

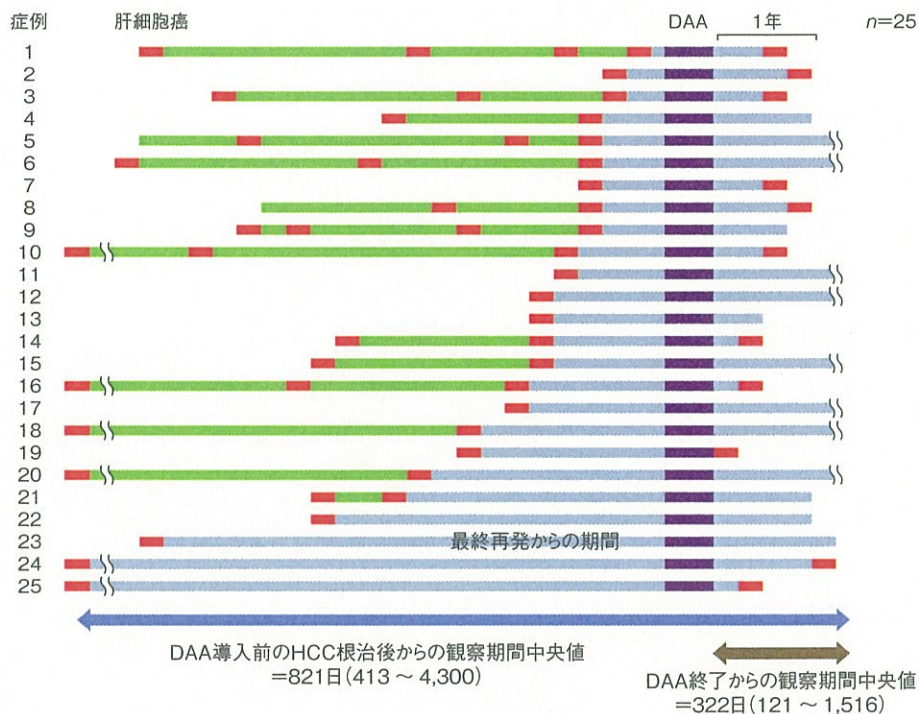


図 2 HCC既往例の経過
DAA 終了からの観察期間中央値 = 322 日 (121 ~ 1,516)。

またOgawaらは、PEG-IFN- α 2b+リバビリン (RBV) 併用療法 1,013 例の他施設前向き検討から、SVR 後 5 年の発癌率が非 SVR 例に比較して慢性肝炎では 7.6 から 1.7% に、肝硬変例では 39.4 から 18.9% に低下したことを報告している⁴⁾。さ

らに、Kurisaki らによる 1,072 例の他施設共同研究のデータマイニング解析でも、肝発癌モデルから肝発癌リスクが高い集団では、5 年発癌率は SVR により 9.5 から 4.5% に有意に低下するものの、肝発癌リスクの低い集団では 1.8 から 0.9% の

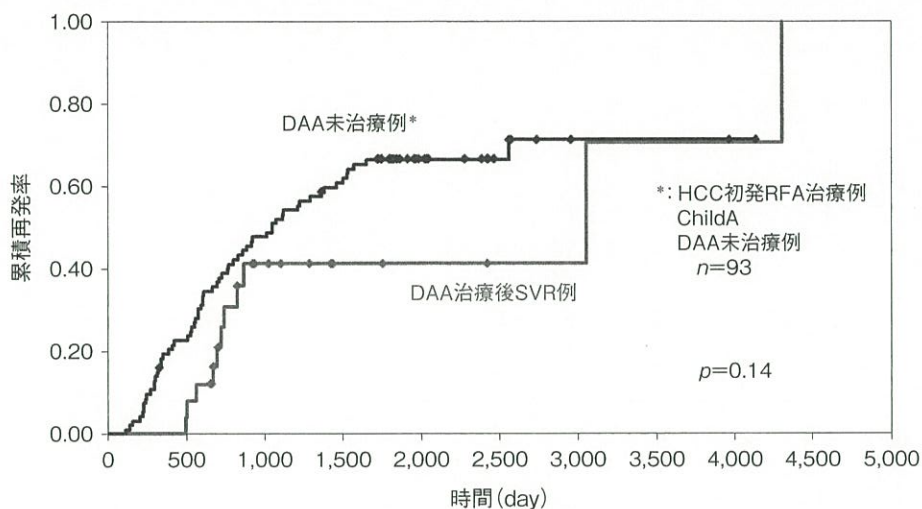


図 3 HCC既往SVR例の累積再発率

DAA 治療後 SVR 症例は DAA 未治療症例と比べて HCC 再発を抑制している可能性がある。

低下にすぎないことが示されている⁵⁾。このことから、発癌リスクの高い集団では IFN による SVR によって肝発癌は抑制されるものの、いぜん発癌リスクが残存することが示唆される。さらに、多くの研究で、SVR 後 5 年以上経過してもなお、肝発癌する症例があることが報告されており、C 型肝炎患者ではウイルス排除後でも発癌リスクが長期にわたり残存することを示唆している。

IFN による SVR 後の肝発癌予測因子

IFN 治療による SVR 後の発癌危険因子についてはわが国を中心に多くの報告がなされており、肝線維化、男性、アルコール摂取、肝脂肪化、糖尿病などの因子が報告されている(表 1)^{6,7)}。とくに肝線維化についてはもっとも明確かつ重要な因子で、Morgan ら⁸⁾の総計 25,497 例のメタアナリシスでは、SVR により肝発癌率はハザード比が全体で 0.24、肝線維化進展例でも 0.23 と約 1/5 に低下するが、全体では 1.5% の肝発癌率に対し線維化進展例では 4.2% であることを報告している。またこれに加え、治療後の AFP 値や Fib-4 index や肝線維化マーカーである M2BP-Gi との関連も指摘されている。さらに最近、El-Serag らは退役軍人 33,000 人の 10 年以上の長期観察結果を報告しているが、これによれば、SVR 達成後も年率 0.33% の肝発癌率がみられること、肝硬変合併、

64 歳以降の治癒症例、糖尿病患者、HCV genotype 3 感染例が SVR 後も肝発癌危険因子であるとしている⁹⁾。

著者らの検討では、HCV が排除されても発癌する症例を検討すると、65 歳以上、男性、治療前 AFP \geq 4.7、 γ GT \geq 40 の集団が抽出され、これらの集団ではたとえ SVR が得られても肝発癌が抑制されないことを意味している。とくに、この集団で SVR が得られた集団と得られなかった集団を比較しても、65 歳以上では数年間の累積肝発癌率には差がみられない(図 1)¹⁰⁾。したがって、この集団ではかりにウイルス排除がなされても当面、肝発癌は抑止されない。そして肝細胞癌早期発見のためには慢性肝炎では 6~12 カ月、肝硬変では 3~6 カ月の画像診断が推奨されているが、ウイルス排除後も肝発癌が抑制されないとすれば、当面の間は定期的な画像診断が必須ということになる。しかし、HCV 排除後は肝炎の沈静化とともに肝予備能が改善し、長期的に肝線維化が改善すれば、たとえ発癌しても根治的な治療が可能となり生命予後は改善することが期待される。

DAA による SVR 後の肝発癌

現在、C 型肝炎治療の中心は、DAA による、いわゆる“IFN フリー”による治療が主体となる。DAA はきわめて高い安全性有効性を示し、ほぼ

全例でウイルス排除が可能となった。このことから、ウイルス排除による発癌抑制効果は多くの症例で期待できる可能性がある。一方、非常に高い安全性と少ない副作用から、これまでIFNが適応にならなかった、肝線維化進展例や高齢者も治療対象となる大きく治療適応が広がっている。しかしこれらは、高齢・肝線維化進展など、もともと肝発癌リスクが高い集団で、ウイルスを排除した場合に肝発癌が抑制できるかどうかについての明確なエビデンスはいまだ得られていない。とくに、これまでのIFNベースの治療は肝線維化非進展など比較的肝発癌リスクの低い集団にもつばら行われてきており、現在の治療適応下でのDAAによる肝発癌抑制効果については明らかではない。著者らの検討では、若年、肝線維化非進展例ではもともと肝発癌リスクが低いのが、これら集団はきわめてIFNによるSVR率が高い。一方、男性、肝線維化進展、高齢者はもともと肝発癌リスクが高く、IFNによるウイルス排除率もきわめて低い。したがって、IFNによってSVRが得られたのはもともと肝発癌リスクが低い集団であった可能性が高く、今後、肝発癌リスクが高い集団でもDAAによりウイルス排除がなされると肝発癌抑制されるかが注目される。また、IFNそのものに肝発癌抑制効果がある可能性があり、IFNなしでのSVRがIFN同様な効果を示すかどうかとも今後のエビデンスの蓄積がまたれるところである。

一方最近、C型肝炎関連肝細胞癌患者がDAAによるIFNフリー治療を受けると、早期の肝細胞癌再発が認められることがReigらにより報告され、衝撃をもって受け止められた¹¹⁾。これは欧米の4病院で2014~2015年に肝細胞癌治療を受け完治した患者58例で、中央値5.7年の観察期間のうち3例死亡し、16例(27.6%)で画像診断上、腫瘍の増大がみられたとの報告で、多発結節や、境界不明瞭な浸潤性発育や肝癌転移などの悪性度の高い腫瘍の再発がみられたとのことであった。しかし、この報告に対する反論もすぐにフランスから出され、6,000例以上のDAA治療例の前向き検討では、肝癌再発が増加するといった現象はみられなかったことが報告されている¹²⁾。

著者らの、aunaprevir(ASV) + daclatasvir

(DCV)124例、平均観察期間322日間の検討では、SVR例110例から12例の肝癌再発を認めたが、このうち11例は肝癌既往のある症例であり、DAAによるSVR後の肝発癌に寄与する因子は、年齢、Alb値、FibroScan \geq 12Ka、肝癌既往であった。これはIFN治療によるSVR後発癌危険因子と同様であった。さらに、DAA治療導入前の肝細胞癌根治療法からの期間を検討すると、再発までの期間を延長している可能性が示され、DAAによっても肝発癌が抑制される可能性が示された(図2)。また、DAA未治療のChild Aの肝硬変例を対象にした累積発癌率は、有意差はないものの治療により低下する傾向がみられた(図3)。観察期間が短く症例数も少ないものの、すくなくともReigらの報告のような現象はみられなかった¹³⁾。

おわりに

C型肝炎治療の目標は、HCV排除による肝炎の沈静化と肝線維化抑制、肝発癌抑制である。HCVに対するDAAの開発は急速に進み、多くの症例でウイルス排除が可能となった。また、今後すべてのgenotypeに有効な薬剤の開発や、薬剤耐性変異を生じにくい薬剤の開発、あるいは高い安全性から肝線維化進展例や合併症を有する患者にも用いることのできる薬剤、薬剤相互作用の少ない薬剤などの開発によって人類からHCVが完全に排除できる日も近い。しかし、HCV排除してもなお肝発癌する症例もみられ、最終的には、HCV排除と、これによるHCV関連肝癌の撲滅が最終的な目標である。

文献

- 1) Yoshida, H. et al. : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann. Intern. Med.*, **131** : 174-181, 1999.
- 2) Nishiguchi, S. et al. : Randomized trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, **346** : 1051-1055, 1995.
- 3) Camma, C. et al. : Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis : an evidence-based approach. *J. Hepatol.*, **34** : 593-602, 2001.
- 4) Ogawa, E. et al. : Efficacy of pegylated interferon

- alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis, C : a prospective, multicenter study. *J. Hepatol.*, **58** : 495-501, 2013.
- 5) Kurisaki, M. et al. : Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, **56** : 602-608, 2012.
 - 6) Asahina, Y. et al. : Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, **52** : 518-527, 2010.
 - 7) Hiramatsu, N. et al. : Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy. *Hepatol. Res.*, **45** : 152-161, 2015.
 - 8) Morgan, R. L. et al. : Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma : A Meta-analysis of Observational Studies *Ann. Intern. Med.*, **158** : 329-337, 2013.
 - 9) El-Serag, H. B. et al. : Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*, **64** : 130-137, 2016.
 - 10) 坂本 穰・榎本信幸 : C型肝炎の治療と肝臓がん抑制, 化学療法の領域, **31** : 600-605, 2015.
 - 11) Reig, M. et al. : Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J. Hepatol.*, 2016. Apr13. pii : S0168-8278(16)30113-1. doi : 10.1016/j.jhep.2016.04.008.[Epub ahead of print]
 - 12) The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts) : Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma : Data from three ANRS cohorts. *J. Hepatol.*, 2016. Available online 7 June 2016.
 - 13) 佐藤光明・他 : ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法との肝臓がんの検討, 第52回日本肝臓学会抄録集, 2016, p. 139.

* * *