

DAA治療後の肝発癌について

研究分担者 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長）

研究要旨

近年の開発されたHCVに特異的な抗ウイルス剤（Direct acting Antiviral Agents :DAA）を用いた内服薬のみの治療では、従来IFNをベースとした治療法ではウイルス駆除が困難であった高齢者や肝硬変症例においても高い確率でHCV駆除が期待でき、C型肝炎患者全体の発癌率はさらに低下することが期待される。しかし、その一方で、肝癌発生リスクの高い者高齢者や肝硬変患者でのウイルス駆除成功例の絶対数が増加することから、ウイルス駆除後の肝癌発生例の絶対数は今後増加することが予想される。

現時点では DAA 治療導入後の観察期間が短いことから報告が限られるが、DAA 治療後の肝発癌について文献的考察をおこなった。IFN 治療時よりも発癌率が 2 倍以上上昇するという報告や腫瘍血管増殖因子である VEGF の濃度が DAA 治療中に 4 倍上昇するという報告が見られた。DAA 治療後の発がんについては、エビデンスが少なく未だ不明な点も多いも、現時点では、DAA 治療後は、IFN 治療の時よりも注意深く患者を経過観察する必要がある。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は血液を介して感染し、B型肝炎と異なり、どの時期に感染しても、容易に遷延化、慢性化する。我が国でのHCV持続感染者は約150万人存在すると推定されている。C型慢性肝炎の自然経過は、感染初期には極軽度の炎症が持続し、十数年を経過した後、次第に急速に活動性が強くなり、進展例では50歳前後で肝硬変に、60歳以後に肝癌を併発する。わが国の肝癌の約70%はHCV感染に関連している。C型慢性肝炎患者が、経過観察中に自然にウイルスが排除されることは極めて稀である。一方、

インターフェロン（IFN）治療によってHCVが駆除された例（Sustained Viral Response: SVR）では、その後の肝癌発生率が低下すること、肝疾患関連死亡率が低下することが確認されている。

今まではIFNがC型肝炎治療の主流であったが、近年の開発されたHCVに特異的な抗ウイルス剤（Direct acting Antiviral Agents: DAA）を用いた内服薬のみの治療では、従来IFNをベースとした治療法ではウイルス駆除が困難であった高齢者や肝硬変症例においても高い確率でHCV駆除が期待でき、C型肝炎患者全体の発癌率はさらに低

下することが期待される。しかし、その一方で、肝癌発生リスクの高い者高齢者や肝硬変患者でのウイルス駆除成功例の絶対数が増加することから、ウイルス駆除後の肝癌発生例の絶対数は今後増加することが予想される。

現時点ではDAA治療導入後の観察期間が短いことから、報告が限られるが、DAA治療後の肝発癌について文献的に考察した。

B. 研究方法

C型慢性肝炎に対するIFN治療後、DAA治療後の肝発癌に関する論文を解析した。

C. 結果と考察

C-1. IFN治療後の肝発癌

IFNをベースにした治療によってHCVが駆除された例でも、肝発癌の頻度は低くなるものの、癌化する例が散見される。HCV駆除後の発癌例の特徴として、1) 高齢であること、2) 男性、3) 飲酒者、4) 脂肪肝合併例、5) 肝線維化進展例、6) 血小板数低下、7) AFP高値例 8) M2BPGi高値例などが報告されている^{1,2)}。

HCV駆除後の肝発癌に年齢が関与していることを、IFN治療後の肝癌発生状況を年齢層別に前向きに観察をおこなうことで明らかにしたのがAsahinaらである³⁾。65歳以後にIFN治療でウイルスが駆除されSVR判定された症例は65歳未満の症例に比較するとその後の肝癌発生例が少ないこと、すなわち高齢のC型慢性肝炎患者は若年者に比較してSVR後の発癌抑止効果が弱いことを初めて指摘し報告した。

C-2. DAA治療後の肝発癌

今までの報告は、IFN治療後のSVR例で

の検討であり、DAA治療後のSVR例でも同様のことが想定されるものの、IFNとDAAとはウイルスの排除の仕方、治療期間も異なることから、SVR後の発癌リスクやリスクマーカーについてはエビデンスに基づいて再考する必要がある。現時点ではDAA治療導入後の観察期間が短いことから、報告が限られるが、そのような中でToyodaらは、IFN治療とDAA治療をおこなった症例を年齢と肝硬変の有無別に肝癌発生率を報告した⁴⁾。

1990年から2012年の期間にIFN治療でSVRを達成した578例と2014年から2015年にかけてDAAによるIFNフリー療法によってSVRを達成した413例のC型肝炎患者での2群間比較である(表1) 65歳以上の患者の割合と肝硬変を有する患者は、IFN群に比してIFNフリー群で頻度が高かった(両方とも、 $p < 0.0001$)。El-Serag⁵⁾らによって報告されたIFN治療後の年間肝癌発生率と比較検討できるように患者の年齢に基づいて計算すると、IFNベースの療法によってSVRを達成した患者での年間肝癌発生率は0.28~0.35%であった。一方、IFNフリー療法でSVRを達成した患者のSVR後の年間肝癌発生率は0.62-0.85%であったことから、IFNフリー群ではIFN群に比較してSVR後の肝癌の年間発生率が2倍以上高い可能性があるとしてToyodaらは報告している。HCV駆除後の肝癌発生には、年齢および肝硬変以外の要因が関与している可能性があり、IFN群とIFNフリー群ではHCV駆除のメカニズムが両治療法で異なること、また患者背景因子も異なることから、それらの因子も肝癌発生率に影響を及ぼす可能性が考えられる。

最近、C型肝炎治療前後のVEGF濃度の

変化を報告した興味深い結果がイタリアから報告されたが、それによると腫瘍血管増殖因子である VEGF が DAAs 治療中に 4 倍に上昇したという⁶⁾。肝癌治療後に DAAs 治療をおこなった場合に、肝癌の再発が予想以上

に高いことを報告した論文も散見されるが⁷⁻⁹⁾、DAAs 投与中の VEGF の上昇は、DAAs 治療そのものが肝癌を促進する可能性があることを示唆する所見である。

背景因子	既報告の年間発癌率 (%) ^{文献10}	患者数 (%)		年間肝癌患者数の推定		推定年間肝癌発生率 (%)		
		IFN治療 (N=578)	IFN-free 治療 (N=413)	IFN治療 (N=578)	IFN-free 治療 (N=413)	IFN-based (N=578)	IFN-free (N=413)	
年齢	<45	0.077	160(27.7)	7(1.7)	0.12	0.01		
	45-54	0.213	168(29.0)	16(3.9)	0.36	0.03	0.35	0.85
	55-64	0.529	201(34.8)	59(14.3)	1.06	0.31	(2.01/578)	(3.50/413)
	65+	0.953	49(8.5)	331(80.1)	0.47	3.15		
肝硬変	無し	0.159	522(90.3)	257(62.2)	0.83	0.41	0.28	0.62
	有り	1.393	56(9.7)	156(37.8)	0.78	2.17	(1.61/578)	(2.58/413)

表1. IFN治療、IFNフリー治療例でSVRに至った患者の背景因子と推定年間肝癌発生率 (文献9を参考に著者作成)

D. 結論

DAAs 治療後の発がんについては、エビデンスが少ないことから未だ不明な点も多いも、現時点では、DAAs 治療後は、IFN 治療の時よりも注意深く患者を経過観察する必要がある。

参考文献

- 1) 八橋弘. C型肝炎の自然経過と治療介入—HCV 排除の達成で肝発癌は本当に減少するのか? 日消誌 111(9), 1754-1764, 2014
- 2) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, et.al: Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic

Hepatitis C after Sustained Virological Response. PLoS One 2015 12:10(6): e0129053. Epub 2015 Jun 12.

3) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 52: 518–527. 2010.

4) Toyoda H, Kumada T, Tada T. Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV. Hepatology 2016;64(5)1818-1819

5) El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, et.al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in veterans with HCV-infection. Hepatology

2016;64(1):130-7.

6) Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, et al. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment PLoS One. 2016; 11(12): e0167934.

7) Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. J Hepatol. 2016 Apr 12.

8) Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A,

Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol. 2016 Jun 24.

9) Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. J Hepatol. 2016 Jun 16.