

肝癌根治治療後に行うC型肝炎ウイルス治療の意義

池田健次、熊田博光  
虎の門病院肝臓センター

**研究要旨**

C型肝炎ウイルス（HCV）は肝癌発癌の原因となり、ウイルス排除（SVR）が肝癌発癌・発癌後の再発抑制に寄与すると期待されている。SVR後に肝癌が発生した40例について、背景病態を一致させた80例を対照として再発率を比較したところ、5年再発率はそれぞれ42%、77%、10年再発率は53%、90%で、SVR後に肝癌が発生した症例では再発率が低かったが、10年以後も再発症例が見られた。C型肝炎関連肝細胞癌を初回根治治療したあと、内服直接作用型抗ウイルス薬（DAA）を投与した89例を、背景病態を一致させた178例と比較して再発率を検討したところ、1年再発率はそれぞれ18.1%、26.4%、2年再発率は22.1%、50.4%で、粗再発率はDAA投与群で有意に再発率が低かった。肝癌初回治療後にDAA投与すれば、予後改善に寄与する可能性があると考えられた。

**C型肝炎ウイルス排除発癌例の予後**

**A．研究目的**

C型肝炎関連肝癌では、C型肝炎ウイルス（HCV）持続感染状態では再発率が高率で、5年再発率が約80%とされている。一方、C型慢性肝疾患のうちにインターフェロンでHCVの排除（SVR）が行えた症例では発癌率が低いことが知られているが、SVRとなった症例からも数%の確率で肝癌が発癌することが知られている。

発癌リスクが低くなっている状態で肝癌発癌に至った「SVRからの発癌例」について、その後の再発率・生存率の予後について検討した。

**B．研究方法**

1996年から2014年までの間に、C型慢性肝疾患に対してインターフェロン治療でSVRとなった75例のうち、インターフェロン終了12か月以内に肝細胞癌発生をみた25例を除いた50例。この50例中肝動脈化学塞栓療法など非根治的な治療を施行した10例を除き、肝切除またはラジオ波凝固療法による根治的治療を行った40例の予後を検討した。

SVR後発癌で肝癌に対して根治治療が行えた40例に対して、同観察期間にHCV-RNA陽性のC型肝炎肝細胞癌症例に対して肝切除を行った80例（年齢・性別・肝硬変合併率を一致）を対照群とした。

SVR群40例の観察期間中央値は61.0か月、HCV-RNA陽性の対照群は60.1か月であった。

**C．研究結果**

**1.SVR後に発癌した75例の背景**

SVRと判定されたのち平均3.48年後に肝癌と診断されているが、9例ではSVR判定10年以上経過後に発癌に至っていた。肝癌診断時の肝癌は中央

値24mmで、70例は単発であった。

**2.肝癌根治治療後の再発率**

SVR群40例とHCV-RNA陽性群80例の肝癌治療後の再発率はそれぞれ、3年再発率23%、56%、5年再発率42%、77%、10年再発率53%、90%で、SVR群での再発率は有意に低率であった（ $P=0.001$ ）。

SVR群での肝癌治療後の再発率は低かったが、10年以上経過しても再発率曲線は上昇を続けた。

**3.肝癌根治治療後の生存率**

SVR群40例とHCV-RNA陽性群80例の肝癌治療後の粗生存率はそれぞれ、5年生存率93%、68%、10年生存率88%、34%、15年生存率53%、21%で、SVR群での生存率は有意に高率であった（ $P=0.001$ ）。

**D．考察**

C型慢性肝疾患に対してインターフェロンでウイルスを排除すると肝癌発癌率が低下することが知られている。ウイルス排除後（SVR）となると肝癌が発生しても再発率が低下することが期待されていた。今回、SVR後に発癌した症例とウイルス陽性の通常発癌症例との間に、再発率に差があるかどうかを、背景をそろえた対照症例を使用して比較した。

SVR後に発癌した40例の肝癌症例では、再発率が有意に低く、また生存率も有意に高いことが示された。しかし、SVR後発癌した肝癌症例では、10年経過しても肝癌再発がみられ、再発率曲線がRNA陽性症例に近づく状態が見られた。

**E．結論**

SVR後発癌症例では肝癌治療後の再発率が有意に低下するが、SVR後症例では10年後も再発率が上昇していく事実、病態の解明が残されている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Kunimoto H, Ikeda K, Kumada H, et al.  
Long-term Outcomes of Hepatitis C-Infected Patients Achieving a Sustained Virological Response and Then Undergoing Radical Treatment for Hepatocellular Carcinoma  
Oncology 2016 : 90: 167-75

### 2. 学会発表 なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 肝癌治療後直接型抗ウイルス薬内服を行った C 型肝癌の予後

### A. 研究目的

直接作用型抗ウイルス薬 (Direct acting antivirals : DAA) は C 型慢性肝疾患に対して高率に HCV を陰性化させ、臨床的に発癌抑制的に働くことが期待されている。ここでは、肝癌発癌が見られた C 型慢性肝疾患で、肝癌の治療を行った後に、内服 DAA で治療すれば、再発率が低下するかについて検討した。

### B. 研究方法

症例は 2014 年 9 月以後に、肝癌と診断され根治的治療が行われた C 型肝炎関連肝細胞癌 207 例。このうち、他院で治療した肝細胞癌・不十分な画像診断・多血性ではない高分化型肝癌・混合型肝癌を除外した 177 例について検討した。

177 例の肝癌症例のうち、89 例は初回肝癌治療後に DAA 導入が行われ、88 例は 2 回以上の肝癌治療が行われた後に DAA 治療となった。肝癌再発率は前者 89 例について行った。2000 年から 2013 年に根治治療が行われた肝癌症例は 511 例あり、この 89 例と年齢・性別・肝癌治療法を一致させた 178 例を 1:2 の比率で無作為抽出を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 肝癌治療後 DAA 治療を行った 177 例の背景

男性 107 例・女性 70 例で、年齢の中央値は 72 歳 (39 ~ 87 歳) で、C 型肝炎ウイルスは 1 型 165 例、2 型 12 例。肝癌腫瘍径の中央値は 16 mm (6 ~ 66 mm) で多発症例は 42 例。

初回肝癌治療は 89 例、2 ~ 3 回の治療例は 49 例、4 回以上は 39 例であった。

#### 2. 肝癌治療後の再発率

177 例全体の肝癌再発率は、1 年 30.1%、2 年 38.9%であった。

肝癌治療回数別に肝癌再発率をみると、初回肝癌治療後 (N=89)、2 ~ 3 回 (N=49)、4 回以上 (N=39) の 1 年再発率は、それぞれ 18.1%、28.2%、60.2%、2 年再発率は 22.1%、41.6%、74.5%であった。DAA 治療前の肝癌治療回数が多くなればなるほど肝癌再発率は高率であった (P<0.0001)。

#### 3. 初発肝癌治療後の再発率

初回肝癌治療後 DAA を行った 89 例と、年齢・性別・治療法を一致させた HCV-RNA 陽性肝癌 178 例の肝癌再発率を比較した。

肝癌初回再発率は DAA 施行群・非施行群では、1 年再発率はそれぞれ 18.1%、26.4%、2 年再発率は 22.1%、50.4%で、前者の再発率は有意に低率であった (P=0.0004)。

### D. 考察

2016 年 4 月以後、肝癌治療後に DAA 治療を行っ

てC型肝炎ウイルスを消失させる意義についての報告がされているが、再発率は変わらないという報告と再発率が高まるとの報告がされている。本研究では、初回肝癌治療後のDAA治療では粗再発率が低下する結果であった。

#### E. 結論

初回肝癌治療後にDAAでHCVを排除すると再発率が低下する傾向が、レトロスペクティブな検討でみられたが、多施設または前向き試験で検証する必要がある。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
投稿中
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし