

## C型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討

研究分担者 鳥村拓司

### 研究要旨

我々は、インターフェロン治療にて著効後、肝細胞癌を発症した症例についての特徴に関し検討を行った。治療後に肝発癌が認められたのは 669 例中 19 例であった。男性 12 例、女性 7 例で、肝発癌に関与する因子として、インターフェロン開始時の F3 相当以上（画像診断も含む）は 10 例で、うち 5 例は肝硬変であった。65 歳未満では、肥満、糖尿病、肝機能異常を多く認めた。また肝癌切除時の背景肝の線維化は、F1, 3 例、F2, 3 例、F3, 2 例、F4, 4 例であった。治療前の肝生検と比較できた 7 例では、改善が 3 例、不変が 1 例、増悪が 3 例であり、この 7 例のうち 65 歳以上の高齢者では 4 例中 3 例で改善しているのに対し、65 歳未満で改善例はなかった。以上の結果から、著効後の発癌には高齢、線維化進展例、男性の因子も重要であるが、若年者での発癌は肥満、糖尿病、肝機能異常なども重要な因子であると考えられた。次に、肝細胞癌根治術後に Direct-acting antivirals (DAAs) によりウイルスが駆除された症例での無再発生存期間に関する検討では、肝細胞癌根治術後にインターフェロンでウイルスが駆除された症例の無再発生存期間と差がなかった。さらに、DAAs でウイルス駆除後 1 年以上経過観察できた 38 症例での再発は 10 例であり、このうち肝癌根治術後 3 年以上無再発で DAAs にてウイルス駆除した症例からの再発は僅か 1 例であった。

### A．研究目的

本邦における肝細胞癌の特徴としては、2002 年をピークに男女ともに徐々に減少傾向にあること。近年は、HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性の症例からの肝発癌が増加傾向にあることが挙げられる。しかしながら、依然として C 型肝炎ウイルス由来の慢性肝疾患からの発癌が最も多いのも事実である。本邦では、C 型肝炎ウイルスを駆除することが肝細胞癌を減少させることに繋がるとして、1980 年代後半からインターフェロン治療による C 型肝炎ウイルス駆除に取り組んできた。その結果、C 型肝炎ウイルスを駆除することができた症例からの肝発癌は抑制された。しかし、少数症例ながら C 型肝炎ウイルス駆除後に肝発癌を来す症例が存在することも事実である。

近年、直接 C 型肝炎ウイルスの増殖を抑制する Direct-acting antivirals (DAAs) の導入により、極めて高率にしかも短期間で C 型肝炎ウイルスを駆除できるようになった。その結果、今後、C 型肝炎ウイルスに起因する肝細胞癌は急速に減少していくことが予想される。しかし、一方ではインターフェロン治療による C 型肝炎ウイルス駆除と同様にウイルス駆除後に発癌する症例も存在する。

今後、DAAs による C 型肝炎ウイルス駆除が実際にどの程度肝発癌抑制効果があるのか。さらに、どのような症例からどのような肝細胞癌が発生するのかを明らかにしていくことが重要となってくる。

本研究において我々はまず、インターフェロン治療において C 型肝炎ウイルスを駆除した後に発癌した症例を解析し、どのような特徴があるかを明らか

にするとともに、現在まで集積された肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴についても検討した。

### B．研究方法

#### 1. インターフェロン治療後での C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する検討

##### a. 症例

当院にて、インターフェロン治療を行った C 型慢性肝疾患患者のうちウイルス学的著効が得られた 669 例である。インターフェロン治療前に肝癌治療歴のある例と治療後 1 年以内発癌例は除外した。

##### b. 背景因子の検討

肝発癌率、発癌症例の性別、年齢、肝線維化の程度、糖尿病の有無、ALT, r-GTP, AFP の異常と肝発癌との関係を検討した。

#### 2. 肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に関する検討

##### a. 症例

肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例 63 例、対照としてインターフェロン治療にて C 型肝炎ウイルスが駆除された症例 41 例。肝癌根治術後に DAAs にてウイルスが駆除された後の肝がん再発に関する特徴に関する検討では、ウイルス駆除後 1 年以上観察できた症例 38 例を用いた。

##### b. 肝細胞がん再発症例の特徴の検討

38 症例のうち最終の肝癌根治術後から DAAs 導入

までの期間と再発との関連を検討した。

### 倫理面での配慮

久留米大学の倫理委員会の承認を受けて検討を行った。

### C. 研究結果

#### 1. インターフェロン治療後の C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する検討

当院ですべてのインターフェロン療法を施行した症例のうち、C型肝炎ウイルスが駆除されたなかで、インターフェロン療法施工後 1 年以内に発癌した症例を除いた 669 例を対象とした。669 例の中から肝細胞癌の発生を認めたものは、19 例(2.8%)であった。19 症例の内訳は、男性が 12 例、女性が 7 例であり、インターフェロン療法開始時の年齢は  $57.4 \pm 8.2$  歳、肝細胞癌発症時の年齢は  $62.3 \pm 7.7$  歳であった。65 歳以上が 8 例(男性:4 例,女性:4 例)、65 歳以下が 11 例(男性:7 例,女性:4 例)で、高齢者では女性からの発癌が多いようであった。背景肝病変に関しては、インターフェロン療法開始時の肝生検において、F3 以上の症例が 10 例であり、このうち 5 例が肝硬変症例であった。肝細胞癌治療として肝切除を行い、インターフェロン療法開始時との背景肝が比較可能であった 7 例の検討では、改善が 3 例、不変が 1 例、増悪が 3 例であり、この 7 例のうち 65 歳以上の高齢者では 4 例中 3 例で改善しているのに対し、65 歳未満で改善例はなかった。背景因子として、BMI、糖尿病の有無、アルコールの多飲、ALT や  $\gamma$ -GTP 異常の有無と肝発癌との関係について調べてみた。65 歳以上においては BMI が 25 以上の症例は 1 例もなく、糖尿病合併例が 2 例、アルコール多飲者が 1 例のみであった。ALT や  $\gamma$ -GTP の異常を認める症例はなかった。症例ごとに見てみると、BMI、糖尿病、アルコール多飲、ALT、 $\gamma$ -GTP 異常のうち 2 項目を有している症例は 1 例、1 項目を有している症例 1 例で、他の 6 症例は何れの背景因子も有していなかった。65 歳以上の高齢者においては、BMI、糖尿病、アルコール多飲、ALT、 $\gamma$ -GTP 異常を伴う症例が少なく、インターフェロン療法による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に、高齢という因子が強く関与していることが示唆された。一方、65 歳以下の肝発癌症例に関しては、BMI が 25 以上の症例が 8 例、糖尿病合併例が 7 例、アルコール多飲者が 3 例、ALT 異常が 4 例、 $\gamma$ -GTP 異常が 7 例であった。症例ごとに見てみると、5 個の背景因子のうち 4 項目を有している症例が 4 例、3 項目が 4 例、いずれも有していないのが 2 例であった。以上の結果から、65 歳以下における C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌には、生活習慣に伴う肝発癌因子が複数関与して、C 型肝炎ウイルス駆除後も肝線維化が進行し発癌に繋がるのが考えられた。

#### 2. 肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に

### 関する検討

肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された症例の、その後の肝細胞癌の再発頻度をレトロスペクティブに肝細胞癌根治術後にインターフェロンにて C 型肝炎ウイルスが駆除された症例の、その後の肝細胞癌の再発頻度と比較した。症例数は DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群が 63 例、インターフェロンにて C 型肝炎ウイルスが駆除された群が 41 例であった。表 1. に示すように DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群ではインターフェロンにて駆除された群に比べ高齢者、女性が多く、肝硬変症例、血小板低値症例、FIB4 index 高値例が多かった。

表 1. 肝細胞癌根治術後にインターフェロン (IFN) にて SVR になった症例と DAAs にて SVR になった症例との背景因子の比較

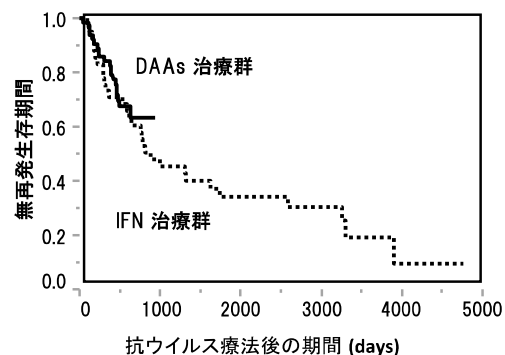
表 1.

		IFN 群 (n=41)	DAAs 群 (n=63)	P value
年齢	Median (range)	63 (44-82)	70 (54-86)	<0.0001
性別	Male/Female	36/5	38/25	0.0025
背景肝疾患	CH/LC	18/23	15/48	0.0314
DM	yes/no	11/29	19/42	0.6948
BMI	$\leq 25/25 <$	36/4	55/8	0.7619
Alb (g/dl)	$\leq 3.5/3.5 <$	11/29	28/35	0.0840
PLT (x10 <sup>4</sup> /ul)	$\leq 13/13 <$	22/18	49/14	0.0149
ALT (IU/L)	$\leq 30/30 <$	6/34	20/43	0.0566
FIB4 index	$\leq 3.25/3.25 <$ (F1-2/F3-4)	15/25	8/55	0.0032

C 型肝炎ウイルス駆除後の無再発生存期間は、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群とインターフェロンにて駆除された群間に有意な差は認めなかった。DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群の 1 年間の無再発生存率は 83%であり、インターフェロンにて駆除された群では 79%であった。さらに、多中心性再発に限っての C 型肝炎ウイルス駆除後の無再発生存期間は、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群とインターフェロンにて駆除された群間に有意な差は認めなかった。DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群の 1 年間の無再発生存率は 86%であり、インターフェロンにて駆除された群では 75%であった(図 1.)。

図 1. 肝細胞癌根治術後にインターフェロン (IFN) にて SVR になった症例と DAAs にて SVR になった症例との無再発生存期間の比較

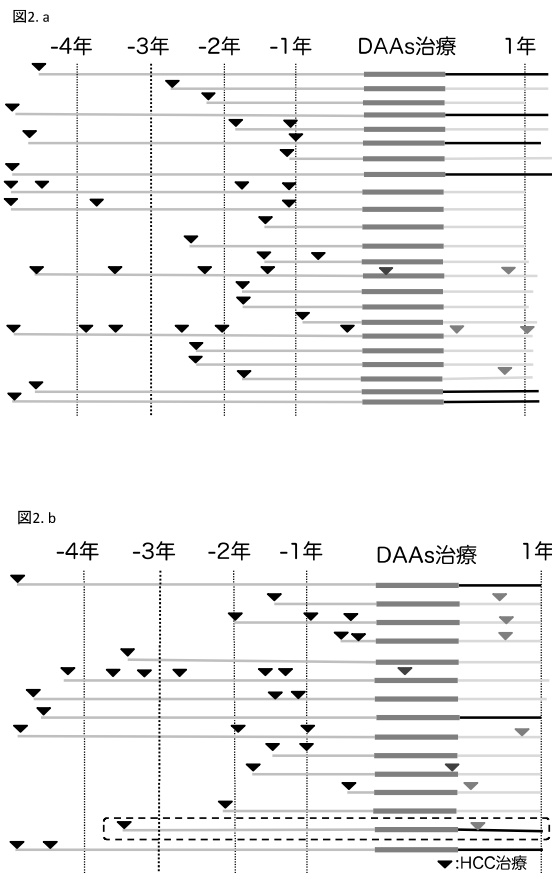
図 1.



肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された後に肝細胞癌が再発した 21 例のうち、局所再発症例は 3 例で、残りの 18 例は多中心性再発と考えられた。

次に、肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された後に 1 年以上経過観察しえた 38 例について、肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間と肝細胞癌の再発との関連について検討した。その結果、38 例のうち 10 例が DAAs 導入後に肝細胞癌の再発を認めた。この 10 例のうち、最終の肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間が 3 年以上経過している症例からの DAAs 導入後の肝細胞癌再発は、わずか 1 例であり、残りの 9 例は最終の肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間が 3 年以内であった(図 2.)。

図 2. 肝細胞癌根治術後から DAAs 導入までの期間と再発との関係



#### D. 考察

肝細胞癌発症の最大の原因となる C 型肝炎ウイルスを駆除することで、肝細胞癌の発生は確実に減少できることが、インターフェロン療法による C 型肝炎ウイルスを駆除により明らかとなった。しかし、一方ではインターフェロンにより C 型肝炎ウイルスが駆除された後に肝細胞癌の発生が観察されることも事実である。近年、インターフェロンに変わり DAAs による C 型肝炎ウイルス駆除がより高率に、副作用

も少なく行うことが可能となった。これにより、インターフェロン療法が行えなかった高齢者や Child-Pugh class A の肝硬変症例でも C 型肝炎ウイルスの駆除が可能となり、その結果、多数の C 型肝炎ウイルス陰性の症例が発生した。今後そのような症例から、肝細胞癌の発症がどの程度みられるのか。さらに、どのような症例から肝細胞癌の発症がみられるのかを明らかにしていくことが今後の大きな課題である。今回の検討において、インターフェロン治療後に肝発癌が認められたのは C 型肝炎ウイルスが駆除された 669 例中 19 例(2.8%)であった。肝発癌に關与する因子として、65 歳未満では、肥満、糖尿病、肝機能異常を多く認めた。治療前の肝生検と比較できた 7 例のうち 65 歳以上の高齢者では 4 例中 3 例で改善しているのに対し、65 歳未満で改善例はなかった。以上の結果から、インターフェロン著効後の肝発癌には高齢、線維化進展例、男性の因子も重要であるが、若年者での発癌は特に、肥満、糖尿病、アルコール摂取、肝機能異常なども重要な因子であると考えられた。以上の結果から、インターフェロン療法にて C 型肝炎ウイルスが駆除されるまでに何十年もの間障害を受け続けてきた肝細胞は、C 型肝炎ウイルス消失により、ウイルスに關連した機序での肝細胞障害はなくなるものの、その後の加齢、肥満、糖尿病、アルコール摂取などによる障害が複合して加わることで肝発癌に至る可能性が示唆された。

次に、肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に関する検討においては、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群ではインターフェロンにて駆除された群に比べ高齢者、肝硬変症例が多かったが、今回の単純な比較においてでも、現時点では両群間において C 型肝炎ウイルス駆除後の肝細胞癌の再発に關し差は認められなかった。しかしながら、海外での報告では、DAAs による治療後に肝細胞癌の再発が増加したという報告も散見され、我々の検討はまだ観察期間が短いため今後経過を見ていく必要がある。

C 型肝炎ウイルス駆除後 1 年以上経過を観察しえた症例での検討において、最終の肝細胞癌に対する根治術後 3 年以上経過して DAAs を導入した 9 症例では C 型肝炎ウイルス駆除後に肝細胞癌が再発した症例は僅か 1 例であった。根治術後無再発期間が長い症例では DAAs 後の肝発癌の可能性が低いことが示唆された。

#### E. 結論

インターフェロン療法による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝細胞癌発生に關しては、高齢、糖尿病、肥満、アルコール摂取などの因子が複数絡み合って発癌に至ることが示唆された。また、肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度は、インターフェロンによる C

型肝炎ウイルス駆除後の再発頻度と差がなく、肝細胞癌根治術後長期間たっている症例からの発癌頻度は低かった。

F . 健康危険情報  
特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Koga H, Torimura T. Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a prospective multicenter cohort study. *Oncotarget* 2016; 7: 64400-64409.
  2. Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Sakaue T, Masuda H, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H. Antiangiogenic and antitumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and -2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2016; 18: 413-424.
  3. Okamura S, Sumie S, Tonan T, Nakano M, Satani M, Shimose S, Shirono T, Iwamoto H, Aino H, Niizeki T, Tajiri N, Kuromatsu R, Okuda K, Nakashima O, Torimura T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 945-952.
  4. Ide T, Eguchi Y, Harada M, Ishii K, Morita M, Morita Y, Sugiyama G, Fukushima H, Yano Y, Noguchi K, Nakamura H, Hisatomi J, Kumemura H, Shirachi M, Iwane S, Okada M, Honma Y, Arinaga-Hino T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Torimura T; DAAs Multicenter Study Group. Evaluation of resistance-associated substitutions in NS5A using direct sequence and cycleleave method and treatment outcome with Daclatasvir and Asunaprevir for chronic hepatitis C genotype 1. *PLoS One* 2016; 11: e0163884(page 1-11).
2. 学会発表
1. 井出達也、有永照子、鳥村拓司. 薬剤耐性変異からみた Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法の治療効果. 第 102 回日本消化器病学会総会(東京) 2016 (PD2-9); 113(Suppl.):A76.
  2. 永松洋明、新関 敬、鳥村拓司. 進行肝細胞癌に対する New FP 療法を中心とした集学的治療の検討:延命から治癒への挑戦. 第 102 回日本消化器病学会総会(東京) 2016 (PD9-13); 113(Suppl.):A109.

3. 永松洋明、新関 敬、鳥村拓司. 脈管侵襲を有する進行肝細胞癌に対する New FP 療法:長期生存を目標とした Cancer -Free への条件. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016 (SY2-15); 57(Suppl.1):A39.
4. 井出達也、江口有一郎、鳥村拓司. C 型肝炎患者の重度の合併症を有する例・高度肝線維化親展例への DAAs 治療の現況. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016 (WS9-13); 57(Suppl.1):A156.
5. 中野聖士、田中正俊、黒松亮子、永松洋明、古賀浩徳、鳥村拓司. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の予後予測における Inflammation-based prognostic score (Glasgow prognostic score: GPS)の有用性. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016 (O-11); 57(Suppl.1):A163.
6. 新関 敬、相野 一、岩本英希、下瀬茂男、城野智毅、黒松亮子、鳥村拓司. 切除不能肝内胆管癌に対するジェムザール(GEM)+シスプラチン(CDDP)療法のセカンドライン治療としての GEM 全身投与と CDDP+5-FU 肝動注併用療法の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016(O-287); 57(Suppl.1):A301.
7. 黒松亮子、中野聖士、佐谷 学、岡村修祐、井出達也、鳥村拓司. C 型慢性肝疾患症例における IFN にて SVR 後の肝細胞癌の再発、予後の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016(O-301); 57(Suppl.1):A308.
8. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、桑原礼一郎、天野恵介、鳥村拓司. 当院における C 型慢性肝疾患に対する Direct Acting Antivirals(DAAs)療法の検討. 第 107 回日本消化器病学会九州支部例会、第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同(佐賀) 2016 (W3-05(消)); p. 92.
9. 石井邦英、田口 順、則松 宏、中根智幸、馬場真二、上野隆登、鳥村拓司. C 型慢性肝炎、肝硬変に対するハーボニー配合錠の治療効果について. 第 107 回日本消化器病学会九州支部例会、第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同(佐賀) 2016 (W3-07(消)); p. 92.
10. 森田 俊、永松洋明、小岡洋平、徳重貴彦、堤 翼、平井真吾、立石秀夫、鳥村拓司. HCV に対するインターフェロン・フリー経口剤治療経過中に肝細胞癌を発症した症例の検討. 第 107 回日本消化器病学会九州支部例会、第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同(佐賀) 2016 (W3-14(消)); p. 94.
11. 黒松亮子、井出達也、鳥村拓司. 肝癌根治後に DAA にて SVR を達成した患者の特徴: IFN-SVR, 肝癌のない DAA-SVR との比較. 24th JDDW (第 20 回日本肝臓学会大会、第 58 回日本消化器病学会大会、第 14 回日本消化器外科学会大会 合同)

(兵庫) 2016(肝:統合 5-5); 57(Suppl.2):A453

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

