

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

当院のDAAs治療 - 治療後急速に進行した肝細胞癌の1例 -

研究分担者 古田 清 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 内科/統括診療部長

**研究要旨** C型肝炎治療の進歩により最近では内服薬12週間で95%以上の症例でウイルスの持続消失SVR (sustained virological response) が得られるようになった。直接ウイルスに作用する内服薬 (DAAs) の登場で、副作用の強いインターフェロン (IFN) の注射を行う必要がなく、高齢でも、肝硬変でも代償性であればDAAs治療が可能であり、現在は治療の第一選択となっている。特に高齢者や、代償性肝硬変症例が多く治療されるようになったことから、SVR後の肝発癌も危惧されている。当院で治療を行った症例につき治療効果と治療後の肝発癌につき検討を行った。

2016年12月末までに当院でDAAs治療を終了した症例は71例。治療終了時の検査では全例で血中のHCV RNAは検出されなかった。他院で経過観察中の1例を除き、当院で経過を追えた70例につき、その後の経過を検討した。治療終了後5週の時点で、肝硬変症で肝細胞癌の既往のある女性1例にHCV RNAの再燃を認め、同時に肝細胞癌の再発を認めた。治療後24週を経過した症例は2016年12月末の時点で51例 (慢性肝炎38例、肝硬変13例)。上記1例を除くとHCV RNAが再燃した症例はなく、50例がSVR24を達成している。DAAs治療後に画像検査で肝細胞癌を確認した症例は、上記1例を含めて3例で、すべて肝細胞癌の治療歴がある肝硬変症例であった。DAAs治療後に肝細胞癌の再発を認めた症例の中に、急速に進行しTAEや陽子線治療などを行ったにも係わらずSVRを確認した直後に死亡した1例を経験したので報告した。

共同研究者

上條 敦、多田井敏治

### A. 研究目的

C型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療は、当初はIFN単独でウイルス排除率が5%程度であったものが、IFNとリハビリン (RBV) に、プロテアーゼ阻害薬 (PI) である経口抗ウイルス薬を加えた3剤併用によって、初回治療例では9割の症例でウイルス排除が得られるようになった。更に現在、直

接作用する経口抗ウイルス薬Direct-Acting Antivirals (DAAs) のみによるインターフェロンフリーの治療で95%以上のウイルス排除が期待されるようになった。しかし、経口薬のみの場合には治療前に存在する薬剤耐性変異が治療効果に影響し、ウイルス排除が不成功になった場合には多剤耐性になり、その後の治療に難渋する可能性があるため、初回、あるいは前治療無効例対しても、十分な経験と知識を持った専門医による治療が要求される。

HCVに特異的な抗ウイルス剤であるDAAsを用いる、IFNを用いないインターフェロンフリーの治療でHCV感染に関連する新規の肝細胞癌患者数は今後の減少が期待されるが、その一方で、高齢者や肝硬変患者でのウイルス駆除成功例の実数が増加することから、ウイルス駆除後の肝発癌例の実数は今後増加することが予想される。IFNを含む治療では、過去の報告からSVR後の肝発癌率が低下することが示されている。DAAs治療は画期的であるが、新規あるいは癌治療後の肝細胞癌の発生をIFNと同程度に抑制するかを検討した報告は少ない。

今回、当院でC型肝炎に対してDAAs治療を行った症例の治療効果と、治療後に肝発癌を来した症例の検討を行ったので報告する。

## B．研究方法

### 症例

当院において2016年12月末までに、C型肝炎に対しDAAs治療が終了した症例は71例（男：女=29：42）。治療の内訳は、1型では、ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）4例（1：3）、レジパスビル（LDV）+ソホスブビル（SOF）44例（20：24）、オムビタスビル（OBV）+パリタプレビル（PTV/r）2例（1：1）であった。2型では、ソホスブビル（SOV）+リバビリン（RBV）21例（7：14）が行われた。内服治療中は2週～4週間毎に、採血検査を行い、4週毎にHCV RNAを測定した。治療後はおおむね1ヶ月ごとに経過を追った。3ヶ月後にHCV RNA陰性を確認した症例をSVR12、6ヶ月後にHCV RNA陰性を確認した症例をSVR24と判定した。治療後の経過を追跡しえた症例では、2016年12月末の時点での画像診断上の肝細胞癌の発症の有無、生存を確認した。

## C．研究結果

### 1．年齢、性別

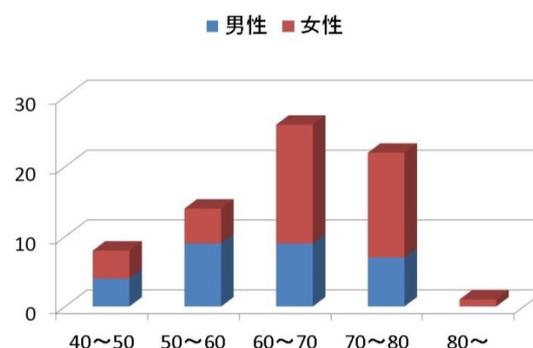


図1．DAAs治療例71例の年齢分布

71例の治療開始時の年齢は41歳から80歳までとなり平均年齢は63.7歳。性別では男性29例、平均年齢61.3（46～78）歳、女性42例、平均年齢65.4（41～80）歳であった。年齢分布（図1）では、男性例では50代60代が多く、女性では60代、70代が多くを占めた。最高齢は80歳の女性であった。

### 2．過去の治療歴

過去のインターフェロン治療歴の検討では、IFN治療歴なしが47例、IFN単独治療例が6例、PegIFN+RBV併用例が15例、PIを含む3剤併用例は認めなかった。

### 3．耐性ウイルス検査

セログループ1型（ジェノタイプ1b）で、治療前にウイルス耐性検査が勧められているダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）例、オムビタスビル（OBV）+パリタプレビル（PTV/r）例は、信州大学との共同研究、あるいは製薬会社負担の耐性検査を実施して、治療効果に影響のある耐性変異の無いことを確認してから投与を開始した。耐性検査でD168、L31、Y93の変異のいずれかが確認された症例は、レジパスビル+ソホスブビル配合錠による治療が実施可能となるまで、待つことをお勧めしご本人も了解された。上記耐性変異が検出された症例と、耐性検査を実施しなかった症例ではレジパスビル（LDV）+ソホスブビル（SOF）配

合錠が投与された。

セログループ2型（ジェノタイプ2a）症例ではソホスブビル（SOF）+リバビリン（RBV）併用治療が行われた。

#### 4．DAAsの治療効果

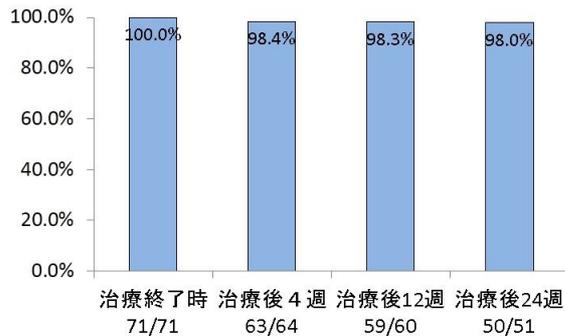


図2 .2016年12月末時点でのウイルス消失率

図2に示されるように、治療終了時には全例で血中のウイルスは検出されなかった。治療後5週の時点で、1例が血中のHCV RNA陽性を認め、再燃と判断した。この症例は肝硬変を合併した肝細胞癌の治療歴のある69歳女性であった。その一例を除き、HCV RNAは治療後の経過観察中に検出されず、SVR12は59/60（98.3%）、SVR24は50/51（98.0%）であった。

#### 5．慢性肝炎と肝硬変、肝細胞癌の既往歴

図3に、背景肝の慢性肝炎、肝硬変の別に治療成績を示すと、肝硬変症の69歳女性1例のみが再燃していることが示された。

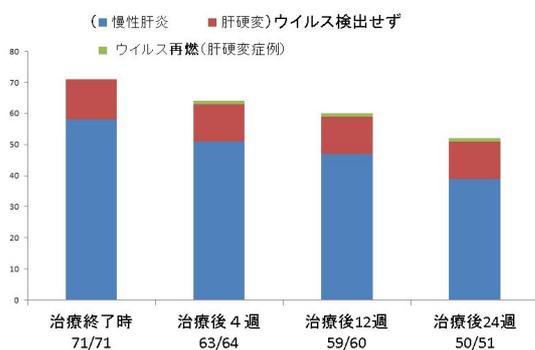


図3．2016年12月末時点での治療効果  
慢性肝炎と肝硬変の別

71例の内訳は慢性肝炎59例、肝硬変症例は12例であった。上述の如く肝細胞癌の既往のある肝硬変の1例（69歳女性）は治療終了時、HCV RNAは陰性であったが、5週の時点でHCV RNA 5.6と上昇しており再燃が見られ、同時に肝細胞癌の再発が確認され、手術切除が実施された。この症例は現在もHCV RNA陽性で経過観察中であり、次の抗ウイルス治療を模索中である。

治療前に肝細胞癌の既往のある症例は5例で、慢性肝炎1例、肝硬変4例あった。肝硬変症例の3例では治療後短期間で肝細胞癌の再発が確認された。症例1は、上述の69歳女性、DAAs治療後1ヶ月の時点で、HCV RNA再陽性となり、S4に直径1cmの肝細胞癌の再発を認め、肝部分切除を施行した。その後も経過観察中であるが現在肝細胞癌の再発を認めていない。症例2は76歳男性で、DAAs治療直後に画像診断で肝細胞癌の再発を確認した。肝S4の境界不明瞭で、動脈相で早期濃染を示し平衡相でwash outを認める肝細胞癌は、TAE、陽子線照射などの治療にも係わらず急速な進展経過をとり、SVR24を確認した直後に死亡された。

他の1例は1～2年毎に直径2cm以下で単発の肝細胞癌の再発を繰り返している方で、その都度治療を行い癌の消失を確認していた。DAAs治療直前にTAEを行って癌の完治を確認してDAAs治療を行ったが、DAAs治療終了直後に前回治療した部位近くに癌再発が見られ、直径2cmの肝細胞癌の再発を確認しRFAを行った。SVR24を確認した後、現在も肝細胞癌の再発を認めていない。

#### 6．DAAs治療と治療後の予後

転医した女性1例を除き、DAAs治療後の経過を確認することができた症例は70例。2016年12月末までに、治療後の経過で死亡が確認されたのは3例。内訳は上記症例2の肝癌再発が確認された後に急速に進行し肝癌死された男性1例、そして突然死が2例（男性1例：未治療の胸部大動脈瘤、女性1例：脳動脈瘤クリッピング術後）であった。詳細は不明でDAAsとの関連も不明である。

症例提示

【症例1】69歳女性

既往歴：甲状腺機能亢進症、左人工股関節置換術後、骨粗鬆症。

現病歴：1998年よりC型慢性肝炎にて加療を受けていた。1型、高ウイルス量で2005年11月よりPeg-IFN + リバビリン治療を開始したが副作用で倦怠感・不眠が出現のため10週で中止となった。

2006年9月にUSでS7に径2cm弱のSOLが発見され腹部造影CTなどでHCCと診断、11月27日肝部分切除を施行した。病理は径1.5cmの高分化型肝癌であった。術後もALT高値が続くため、毎週ペガシスPeg-IFN2a 90µgを長期に投与しALTの改善は得られていたが、副作用で複視が出現したため2012年12月に中止。以後は、瀉血、SNMC、UDCAなどの加療を続けていた。

白血球数	2,800	/µL	TP	7.6	g/dL
Neut	49.2	%	ALB	4.2	g/dL
Lympho	43.2	%	T-BIL	0.8	mg/dL
Mono	5.4	%	AST	50	U/L
Eosino	1.8	%	ALT	36	U/L
Baso	0.4	%	CK	57	U/L
赤血球数	415	x10 <sup>4</sup> /µL	UN	17	mg/dL
血色素量	12.1	g/dL	CRE	0.42	mg/dL
ヘマトクリット値	37.1	%	Na	141	mM/L
MCV	89.4	fL	K	3.8	mM/L
MCH	29.2	pg	Cl	106	mM/L
MCHC	32.6	g/dL	PT秒	13.8	秒
血小板数	6.7	x10 <sup>4</sup> /µL	PT%	78.4	%
RPR	(-)		APTT	33.1	秒
HBs抗原	(-)		AFP	14	ng/mL
HCV抗体	(+)		PIVKAII	12	mAU/mL
HCV-Ab	15.23	S/CO	HCV RNA定量 (RT-PCR)	6.2	LogU/mL
HIV抗原抗体	(-)		ICG 15分値	14.5	%

図4. 症例1 肝再発癌診断時の検査値 69歳女性

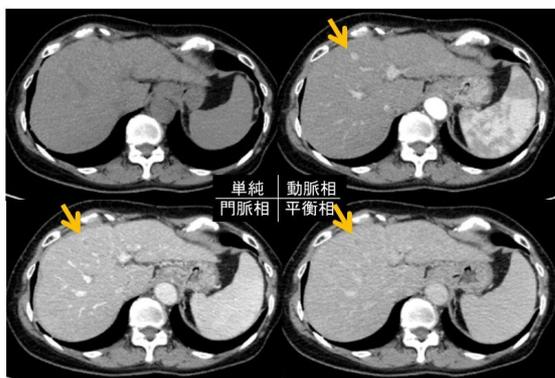


図5. 症例1 癌再発時の造影CT 69歳女性

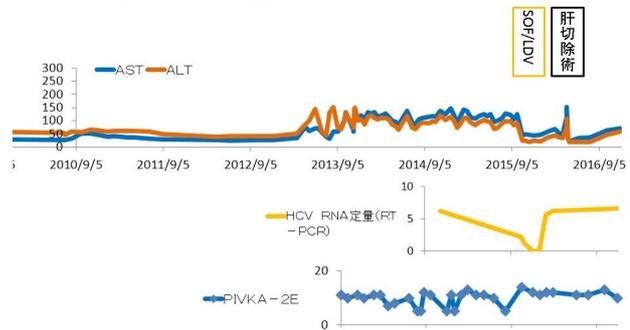


図6. 症例1 HCV RNA 再燃 肝癌再発例 69歳女性

2015年10月5日よりレジパスビル (LDV) + ソホスビル (SOF) 内服開始。トランスアミナーゼは大幅に改善し、治療開始後4週ではHCV RNA 2.2、8週でHCV RNAは検出されなくなった。DAAs内服は12週の12月28日に投与終了しそのときHCV RNAは検出されなかったが、2016年2月5週後にHCV RNAが再検出され5.6となった。その直後の造影CTで肝S4に肝細胞癌の再発が疑われ、MRI検査で診断し、肝部分切除術が施行された。以後、肝細胞癌は再発を認めていないが、現在もHCV RNAの陽性は続いている。

【症例2】76歳 男性

既往歴：悪性リンパ腫に化学療法 + 放射線治療施行し完全寛解後経過観察中。

現病歴：2012年3月に心窩部痛で受診、腹部造影CTで、C型肝硬変症に伴う肝細胞癌破裂 (S6) と診断され肝動脈塞栓術 (TAE) 実施した。2013年7月にS6腫瘍辺縁部の再発を認め、手術切除術 (S6肝部分切除) を実施した。以後再発なく経過し2015年9月の造影CT、USで明らかな再発認めないことから2015年11月30日よりLDV + SOFの内服を開始。速やかに血液中のHCV RNAが検出できなくなり、2016年2月22日内服治療を終了。以後、HCV RNAは検出されない状態が続いていた。

白血球数	3,060	/ $\mu$ L	ALB	3.8	g/dL
Neut	42.2	%	T-BIL	0.8	mg/dL
Lympho	45.4	%	ALP	277	U/L
Mono	8.5	%	$\gamma$ -GTP	59	U/L
Eosino	3.6	%	AST	61	U/L
Baso	0.3	%	ALT	48	U/L
赤血球数	439	$\times 10^3/\mu$ L	LD	279	U/L
血色素量	14	g/dL	UN	15	mg/dL
ヘマトクリット値	39.9	%	CRE	0.69	mg/dL
MCV	90.9	fL	CRP	0.3	mg/dL
MCH	31.9	pg	HbA1c	6.2	%
MCHC	35.1	g/dL	血清Glu	134	mg/dL
血小板数	8.2	$\times 10^3/\mu$ L	PT秒	13	秒
			PT%	82.5	%
RPR	(-)		APTT	29.0	秒
HBs抗原	(-)		AFP	12	ng/mL
HCV抗体	46.4		PIVKAII	5460	mAU/mL
HIV抗原抗体	(-)		HCVRNA定量(RT-PCR)検出せず		
			sIL-2R	513	U/mL

図7. 症例2 肝細胞癌再発時の検査所見 76歳男性

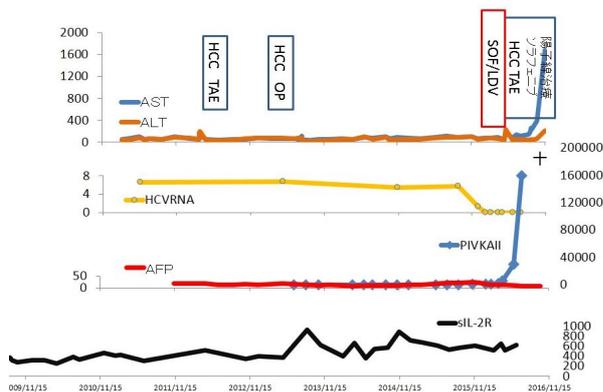


図8. 症例2 DAAs治療後 肝細胞癌急速進行例 76歳男性



図9. 症例2 肝癌再発時の造影CT

DAAs治療直後の腹部造影CTで境界不明瞭な肝細胞癌をS4に認めた。CT画像所見では、S4を中心に境界不明瞭な早期濃染像を動脈相認め、平衡相ではwash outを認め肝細胞癌と考えた(図9)。境界不明瞭で浸潤性

の進展様式をとり急速に進行し、門脈浸潤を来たした。可溶性IL-2レセプターは経過中に上昇を認めず、AFPの上昇を認めなかったがPIVKA IIがDAAs治療中より上昇を始め、治療終了後急速に上昇し、画像所見からも肝細胞癌と診断。まず、TAE治療をおこなったが術後のリピオドール集積は限局的で十分な効果が得られなかったため、ソラフェニブ内服を開始した。ソラフェニブ治療にも反応なく経口摂取の低下などの副作用を認め、図10に示したごとくEOBプリモビスト造影MRI検査、T1強調画像で、腫瘍の増大と門脈腫瘍栓の進行を認めることから陽子線治療に踏み切った。

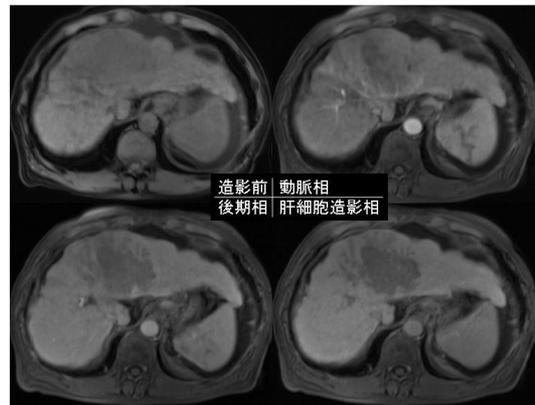


図10. 症例2 陽子線治療前のEOBプリモビスト造影MRI T1強調画像

陽子線治療中に腹水が増加したため、利尿剤を増量して対応したが、食欲低下、食事摂取量の低下の進行を認め、全身倦怠感は増強し、徐々に起床も困難となってきたため陽子線治療は49.5GyE/ 15分割で中断された。陽子線治療後1ヶ月目のCT造影検査(図11)では、照射された左葉内側区には腫瘍縮小効果を認めたが、肝臓内の他部位、左葉外側区と肝右葉は、門脈行性に広がったと思われる腫瘍が多発し肝内を占めている所見であった。その後も腹水と黄疸の進行を認め、経口摂取もほとんど不能となり、SVR24を確認した後に永眠された。



図 11 .症例 2 陽子線治療 1 ヶ月後の造影 CT

#### D . 考察

1989年に米国のChiron社によって、非A非B型肝炎患者から遺伝子断片が分離され、C型肝炎ウイルス（HCV）と名付けられ、1989年以後にHCV関連抗体系の測定法が確立し、急速に普及した。その結果、従来非A非B型肝炎とされていたものの多くがC型肝炎であることが明らかとなった。HCV感染が6ヶ月以上持続した場合を慢性化と定義され、その頻度は55～85%と報告されている。一度慢性化が確認されたHCV感染例では、その後自然消失する頻度は極めて低い。HCVの持続増殖と肝障害が慢性的に持続することで、約20年の観察期間内に慢性肝炎例の15～30%が肝硬変に進展し、肝硬変からの肝細胞癌への進展率は年率1～8%と報告されている。

C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus : HCV）に対する抗ウイルス療法が、ここに来て飛躍的に進歩した。過去を振り返ると、わが国で7割を占めるセロタイプ1型の感染症例については、IFN単独投与による治療で、高HCV RNA量であった場合にはSVRは5%程度であったが、RBVの内服併用やペグインターフェロン（pegylated IFN (PegIFN)）の導入によってSVR率が高くなり、PegIFNとRBV併用によって約半数の症例にSVRが得られるようになった。さらに直接HCVに

作用するdirect acting antivirals (DAAs) の併用によってSVR率は更に高くなり、第一世代プロテアーゼ阻害薬（protease inhibitor : PI）であるテラプレビル（TVR）の併用によってSVR率は73%に向上し、第二世代PIであるシメプレビル（SMV）とPeg IFN とRBV3剤併用によってSVR率は89%に向上した。

一方、DAAsは直接HCVに作用するため、宿主因子の差異による影響は出にくい、HCVが耐性変異を有している場合には、抗ウイルス作用が低下する。治療が不成功に終わった場合には、PIに対する耐性変異が出現することが知られている。この変異は第二世代PIの共通耐性であるため、前治療でPIを含む3剤治療が行われた症例では、DCV + ASV治療でのSVR治療効果が劣ることが指摘されている。DCV + ASV治療でSVRが得られない症例の特徴が解析され、治療前にNS5A阻害薬の耐性変異であるY93H変異がみられた症例ではウイルス排除が得られないばかりでなく、同時に投与したPIに対しても耐性が獲得され、多剤耐性になっていることが認められた。治療前に薬剤耐性変異の有無を調べて、投与する薬剤を選択することが重要と思われる。その後使用可能となったSOF/LDVの併用療法では、耐性の有無にかかわらず99%以上のウイルス消失が得られるようになり、同剤では耐性検査は不要となっている。

当院では、DCV/ASVと、OBV/PTV/rの治療に際しては、必ず事前に耐性検査を行って確認して治療を開始した。そのため当院の治療成績は全体で98%と良好であったと考えられる。当院ではインターフェロンフリーの治療としてのDAAsが臨床で使用可能となる前までに、死亡や発癌した症例、Child-Pugh B以上となった肝硬変症例もあり、結果として当院でのDAAs治療例は80才以下となった。また、インターフェロンフリー

一のDAAs治療効果は論文等で既に広く知られていたことから、仕事を継続されている世代の方はほとんどが慢性肝炎で仕事の都合もあり、治療を待つ事を希望されたため積極的に3剤を勧めて実施した症例は少なかった。結果として、今回のDAAs治療例にはPIを含む3剤治療を前治療としておこなった例は無かった。

また、当院では、既に肝硬変で肝細胞癌を発症し治療歴のある症例は、DAAs治療後も4例中3例と高頻度に肝再発癌を認めた。2016年4月のJournal of Hepatologyの論文ではDAAsによる治療後の肝癌再発率の高いことを報告している。HCV持続感染例で過去に肝細胞癌の治療治癒歴があり、治療開始時には肝内結節を認めなかった症例で、インターフェロンフリー治療を行った症例は58例で、平均観察期間5.7ヶ月、3例が死亡され、肝癌の再発率が58例中16例、27.6%であったと報告<sup>1)</sup>している。再発様式は、肝内発育が3例で、新たな肝内腫瘍の発生が1結節あったのが5例、3個以下で3cm以下が4例、それ以上の多発が1例。浸潤性または肝外再発が3例であった。予想外に高率の再発が、DAAsによるウイルス消失と同時に出現しており、多発発癌や肝外発育も多く認めている。DAAsによる免疫サーベイランス機構の破綻が発癌に促進に関与していると言及されているが、この研究では症例が少なく、経過観察期間が短いことが指摘されている。同時期の別の報告では、HCV関連肝硬変患者では、DAAs治療でウイルスが消えても、過去に肝細胞癌の治療歴のある患者では、短期間でも癌再発の危険は高い。従って、肝硬変患者では、DAAs治療中も治療後も嚴重に経過をみる必要がある<sup>2)</sup>としている。DAAs治療前に画像診断では確認できない微小な癌が既に存在し、DAAs治療後の経過観察期間が短いと、HCVが消えても発癌プロセスは止まらずにしばらく肝発癌が続く可能性が

あり、DAAs治療後に長期間の観察を行わなければDAAs治療により発癌率の低下が得られるのか、真の結論を導くことは難しいと考えられる。肝硬変や肝細胞癌の既往のある症例では、DAAs治療中も治療後も常に肝発癌のリスクを意識する必要があると考えられた。

## E . 結論

- 1 . 当院では2016年12月末までに71例のDAAs治療が終了した。過去のインターフェロン ( IFN ) 治療歴では、IFN治療無し47例、Peg-IFN+RBV治療15例の順位に多く、PIを含む3剤併用の治療例はなかった。
- 2 . 治療終了時には全例で血中ウイルスは検出されず、SVR24が確認できた症例は50例 ( 98% ) 。1例で治療後5週の時点でウイルスの再燃を確認した。
- 3 . ウイルスの再燃した1例は、肝硬変で肝細胞癌の治療歴のある女性で、再発した肝細胞癌を切除した。
- 4 . DAAs治療後、肝細胞癌が再発し急速に進行し死亡した男性1例を経験した。境界不明瞭でびまん性の進展様式を示しTAE、陽子線照射を行い、SVR24を確認できたが死亡された。
- 5 . 当院でDAAs治療後に肝発癌を確認した症例は上記2例を含み3例で、すべて肝硬変で肝細胞癌の治療歴があった。肝細胞癌の既往のない症例、慢性肝炎症例からは、現在のところ肝発癌は確認されていない。
- 6 . DAAs治療により肝発癌が抑制されるのかは今後の検討が必要であり、未解決の問題も多く今後の検討が待たれる。

## ( 文献 )

- 1) Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related

HCC undergoing interferon-free therapy.  
Reig M, et al. J. Hepatology 65(4):719-26.  
2016

2) Early occurrence and reoccurrence of  
hepatocellular carcinoma in HCV-related  
cirrhosis treated with direct-acting  
antivirals. Conti F, et al. J. Hepatology  
65(4):727-33, 2016.

**F . 研究発表**

なし。

**G . 知的財産権の出願・登録状況**

なし。