

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

C型慢性肝疾患に対するDAA療法SVR後の肝発癌の臨床的検討

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 内科系診療部長

研究要旨 C型慢性肝疾患に対するDAA療法後、SVRを達成した症例において、肝癌既往のない群とある群の肝発癌の検討を行ったので報告する。

【方法】当院にて2014年9月以降DAA療法を施行され、SVRが得られた271症例（ASV/DCV 141例、SOF/LDV 67例、SOF/RBV 63例）を対象とし、肝癌既往のない群、ある群2群間において癌発癌の検討を行った。肝癌治療歴のある症例は全例に治療開始前にダイナミック造影CTまたはEOB・プリモビスト造影MRIを施行し、肝癌再発がないことを確認した。

【結果】肝癌既往のない症例は214例、既往のある症例は57例であった。治療既往のない群214症例において、平均年齢は68歳、性別は男性が37.9%と少数であり、背景肝としてはLC 13.6%、CH 86.4%とCHが多く認められた。

肝癌治療既往のない214症例中6例にSVR達成後発癌を認めた。6例中5例が男性、背景肝はLCが3/6例と半数であったがCH症例についても3例中2例はF3と線維化進行例であった。治療開始時のPLT値は低値であり、併存症を伴う症例も多く、癌はSVR確率後、3-13M期間に認められた。発癌様式では単発が4/6症例であり、内2例は手術症例でありHCCは10mm以下と比較的小さく、中高分化と分化型であった。肝癌治療のない群214例の平均観察期間は7.26ヶ月、1年累積非発癌率は95.6%であり、背景肝別の1年累積非発癌率ではLC群、CH群各々91.0%、96.2%であった。

肝癌治療歴のある症例は57症例中17例に肝癌再発を認めた。平均年齢は74歳、性別は男性が56%と過半数であった。背景肝はLC 49%、CH 51%であった。肝癌治療既往のある群を、肝癌再発の有無別にさらに2群に分け比較したところ、平均年齢や性差に明らかな差異は認めないが、背景肝は再発症例でLC 82.4%と有意に高値であった（ $P < 0.05$ ）。

再発例における肝癌の最終治療方法は手術6%、TACE + RFA 94%であり、肝癌治療回数は1回が29.5%、2回以上が70.5%であった。一方非再発例の最終治療方法は手術45%、TACE + RFA 55%、肝癌治療回数は1回が70%、2回以上が30%であり、再発例においては肝癌治療が複数回であること、最終治療方法が手術以外であることが無再発群に比較し有意に多くみられた（ $P < 0.05$ ）。

肝癌治療既往のある群57例の1年累積非発癌率は45.3%、平均観察期間は5.84Mであった。また背景肝別の1年累積非発癌率は、LC群21.9%、CH群87.6%であった。

【結語】当科におけるC型慢性肝疾患に対するDAA療法SVR後の肝発癌症例について、報告を行った。

研究協力者

宮迫 由季 国立病院機構呉医療センター
消化器科医師

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター
消化器科医長

前平均値はAFP 10.9ng/mlと上昇は認めず
T.Bil 0.8mg/dl、ALB 4.1g/dl、PLT値は $15.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。併発症としてはDM 39例
(18.2%)、HLP 25例(11.7%)、HT 97例
(45.3%)認めた (Table 1)。

A . 研究目的

C型慢性肝炎に対する治療によって、直接作用型抗ウイルス薬DAAの治療で9割以上の患者にSVRが期待できるようになってきている。しかしながらSVR達成後の肝発癌抑制効果については明らかにされておらず、今回我々は当院にてDAA療法後SVRを達成した症例において、肝癌既往のない群と、ある群において、肝発癌の検討を行った。

B . 研究方法

当院にて2014年9月以降DAA療法を施行され、SVRが得られた271症例 (ASV/DCV 141例、SOF/LDV 67例、SOF/RBV 63例) を対象とし、肝癌既往のない群、ある群2群間において癌発癌の検討を行った。肝癌治療歴のある症例は全例に治療開始前にダイナミック造影CTまたはEOB・プリモピスト造影MRIを施行し、肝癌再発がないことを確認した。

C . 研究結果

肝癌既往のない症例は214例、既往のある症例は57例であった。肝癌発癌を認めた症例は治療歴のない群において6例、ある群において17例認めた (Fig 1)。治療既往のない群214症例において、平均年齢は 68 ± 11.2 歳、性別は男性が81例(37.9%)と少数であった。背景肝としてはLC 29例(13.6%)、CH 185例(86.4%)とCHが多く、Genotypeは1b 160例(74.8%)と大半を占めた。IFN治療既往のある患者は118例(55.1%)認めた。治療

Figure 1. 結果

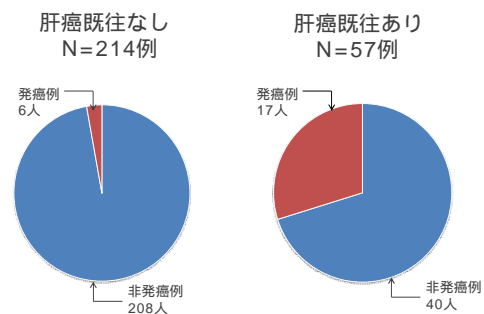


Table 1. 肝癌既往のない群

	N=214例
平均年齢[歳]	68.2±11.2
性別(男性)	81(37.9%)
背景肝	LC 29(13.6%) CH 185(86.4%)
genotype(1b/2a/2b)	160 (74.8%)/39 (18.2%)/15 (7.0%)
IFN治療歴(+)	118(55.1%)
治療前AFP[ng/ml]	10.9±23.1
T-Bil[mg/dl]	0.8±0.40
ALB[g/dl]	4.1±0.39
PLT[$\times 10^4/\mu\text{l}$]	15.7±6.1
併発症	DM 39(18.2%) HT 97(45.3%) HLP 25(11.7%)

肝癌治療既往のない214症例中6例にSVR達成後発癌を認めた。6例中5例が男性、背景肝はLCが3/6例と半数であったがCH症例についても3例中2例はF3と線維化進行例であった。治療開始時のAFP、T.Bil、Alb値は非発癌例と差を認めなかったがPLT値は低値であった。併発症を伴う症例も多く、癌はSVR確率後、3-13M期間に認めた。発癌様式では単発が4/6症例であり、内2例は手術症例でありHCCは10mm以下と比較的小さく、中高分化と分化型であった (Table 2)。肝癌治療のない群214例の平均観察期間は7.26ヶ月、1年累積非発癌率は95.6%であり (Fig 2)、背景肝別の1年累積非発癌率ではLC群、CH群各々91.0%、96.2%であった (Fig 3)。

Table 2. 発癌症例の一覧

	症例	症例	症例	症例	症例	症例
性別	F	M	M	M	M	M
年齢	83	78	79	68	70	77
背景肝	LC	CH(F3)	CH(F3)	Lc	Lc	CH
治療前AFP[ng/ml]	9.1	9.1	4.7	6.3	45	5.7
T-Bil[mg/dl]	0.7	0.7	0.8	2.8	3.1	0.7
ALB[g/dl]	3.0	3.6	4.2	4.1	3.5	4.4
PLT[×10 ⁴ /μl]	7.1	11.0	12.0	9.7	10.0	14.3
genotype	1b	1b	1b	2b	1b	2a
IFN治療歴	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
併存症	HT	HT	DM		DM	HLP
発癌時期	13M	6M	12M	3M	6M	12M
発癌様式治療	単発 (20mm) TACE+RFA	単発 (11mm) TACE+RFA	2個 (7mm,7mm) 手術 中・高分化型	2個 (7mm,8mm) 手術 中分化型	単発 (15mm) TACE+RFA	単発 (10mm) TACE+RFA

Figure 2. 肝癌既往のない群の累積非発癌率

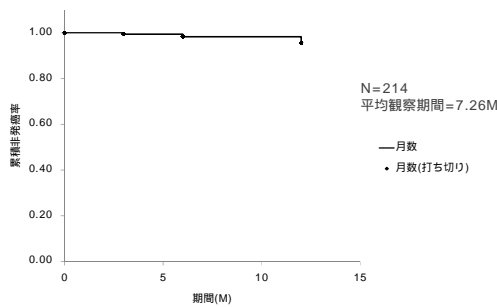
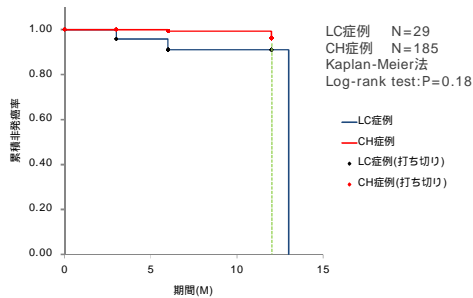


Figure 3. 肝癌既往のない群の累積非発癌率
背景肝別



肝癌治療歴のある症例は57症例中17例に肝癌再発を認めた。平均年齢は74 ± 7.6歳、性別は男性が32例 (56%) と過半数であった。背景肝はLC 28例 (49%)、CH 29例 (51%) であり、Genotypeは1b 47例 (82.5%) であった。IFN治療既往のある患者は34例 (59.6%) であった。治療前平均値はAFP 14.8ng/ml、T-Bil 0.8mg/dl、ALB 3.9g/dl、PLT値11.1 × 10⁴/μlであった (Table 3)。肝癌治療既往のある群を、肝癌再発の有無別にさらに2群に分け比較した。再発群17例と非再発群40例を比較したところ、平均年齢や性差に明らかな差異は認めないが、背景

肝は再発症例でLC 14例 (82.4%) と有意に高値であった (P < 0.05)。Genotypeは相当共に1bが多数であり、IFN治療歴の割合に差はなかった。再発例における治療前平均値はAFP 21.3ng/ml、T-Bil 0.9mg/dl、ALB 3.8g/dl値、PLT値 9.4 × 10⁴/μlであった。一方非再発例における治療前平均値はAFP 12.0ng/ml、T-Bil 0.8mg/dl、ALB 3.9g/dl値、PLT値 11.8 × 10⁴/μlであった (Table 4)。

Table 3. 肝癌既往のある群

	N=57例	
平均年齢[歳]	74.0 ± 7.6	
性別(男性)	32(56%)	
背景肝	LC 28(49%)	CH 29(51%)
genotype	1b 47(82.5%)	2a 6(10.5%) 2b 4(7%)
IFN治療歴 (+)	34(59.6%)	
治療前AFP[ng/ml]	14.8 ± 16.7	
T-Bil[mg/dl]	0.8 ± 0.3	
ALB[g/dl]	3.9 ± 0.45	
PLT[×10 ⁴ /μl]	11.1 ± 4.6	

Table 4. 肝癌再発別の患者背景 1

	肝癌再発 17例	非肝癌再発 40例
平均年齢[歳]	73 ± 6.9	74.5 ± 7.8
性別(男性)	10(58.8%)	19(47.5%)
背景肝	LC 14(82.4%) CH 3(17.6%)	LC 14(35%) * CH 26(65%)
genotype	1b 16(94%) 2a 1(6%) 2b 0(0%)	1b 31(77.5%) 2a 5(12.5%) 2b 4(10%)
IFN治療歴 (+)	8(47%)	27(67.5%)
治療前AFP[ng/ml]	21.3 ± 19.3	12 ± 14.7
T-Bil[mg/dl]	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.3
ALB[g/dl]	3.8 ± 0.4	3.9 ± 0.5
PLT[×10 ⁴ /μl]	9.4 ± 4.3	11.8 ± 4.5

*P<0.05

再発例における肝癌の最終治療方法は手術1例 (6%)、TACE + RFA 16例 (94%) であり、肝癌治療回数は1回が5例 (29.5%)、2回以上が12例 (70.5%) であった。一方非再発例の最終治療方法は手術18例 (45%)、TACE + RFA 22例 (55%)、肝癌治療回数は1回が28例 (70%)、2回以上が12例 (30%) であり、再発例においては肝癌治療が複数回であること、最終治療方法が手術以外であることが無再発群に比較し有意に多くみられた (P < 0.05) (Table 5)。

また再発時、単発例は9例、多発例8例であ

った。遠隔転移は2例あり、第1胸椎、腹膜播種を生じた例と肺門部、縦隔リンパ節転移を生じた例を認めた。胸椎転移例は前回肝癌に対し手術を施行した症例であり、その際の病理組織検査では低分化型癌と診断されていた。リンパ節転移症例はHCCに対しRFAを繰り返されている症例であった (Table 5)。

Table 5. 肝癌再発別の患者背景 2

	肝癌再発 17例		非肝癌再発 40例	
	単発	多発	単発	多発
HCC単発/多発	10(59%)	7(41%)	30(75%)	10(25%)
HCC最大腫瘍径[mm]	19.7±8.7		20.5±11.3	
HCC治療回数	1回 5(29.5%) 2回以上 12(70.5%)		1回 28(70%)* 2回以上 12(30%)	
HCC最終治療方法	手術 1(6%) TACE+RFA 16(94%)		手術 18(45%)* TACE+RFA 22(55%)	
再発様式	単発 9(52.9%) 多発 8(47.1%) 2個 2(11.8%) 3個以上 6(35.3%) 遠隔転移 2(12%) 第1胸椎、腹膜播種例 肺門部、縦隔リンパ節転移例			

*P<0.05

肝癌治療既往のある群57例の1年累積非発癌率は45.3%、平均観察期間は5.84Mであった (Fig 4)。また背景肝別の1年累積非発癌率は、LC群21.9%、CH群87.6%であった (Fig 5)。

Figure 4. 肝癌既往のある群の累積非再発率

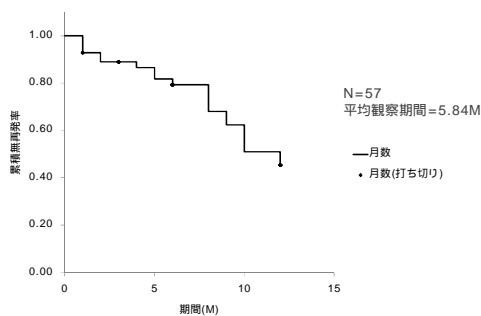
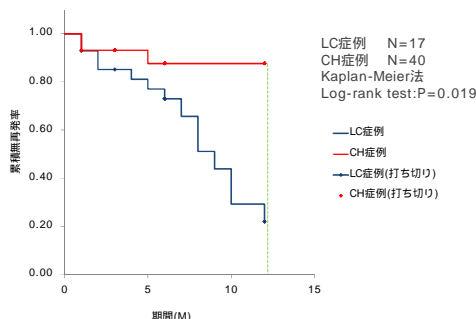


Figure 5. 肝癌既往のある群の累積非再発率
背景肝別



D. 考察

肝癌既往のない症例214例中6例に発癌を認め、発癌例は男性、線維化進行例が多く認められた。また肝癌既往のある57例中17例に肝癌再発を認め、癌再発例は肝硬変、複数回治療、最終治療が手術以外の症例で有意に多く認められた。

E. 結論

当科におけるC型慢性肝疾患に対するDAA療法SVR後の肝発癌症例について、報告を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hatooka M, Kawaoka T, Aikata H, Morio K, Kobayashi T, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Murakami E, Waki K, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nonaka M, Hyogo H, Aisaka Y, Chayama K. Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Anticancer Res.* 2016 Jul;36(7):3523-9.PMID:27354618
2) Morio K, Imamura M, Kawakami Y, Nakahara T, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Hayes CN, Makokha GN, Ochi H, Amano H, Arataki K, Moriya T, Ito H, Tsuji K, Kohno H, Waki K, Tamura T, Nakamura T, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. ITPA polymorphism effects on decrease of hemoglobin during sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2016 Nov 7. [Epub ahead of print]PMID: 27822709

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。