

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

当院におけるIFN-free DAA治療後の肝発癌の検討

研究分担者 佐藤 丈顕 国立病院機構小倉医療センター 肝臓病センター部長

研究要旨 当院においてIFN-free DAA C型肝炎治療を導入した症例について、治療開始後の肝発癌について検討した。当院で2016年3月までにIFN-free DAA C型肝炎治療を開始した78症例の中、肝細胞癌の既往のない症例は61例（ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法 22例、ソホスブビル・リバビリン併用療法 22例、ソホスブビル・レジパスビル療法 17例）であった。この内、4例で肝細胞癌の新規発生を認めた。

4例中3例はTNM分類 Stage1で発見され、手術、ラジオ波焼灼療法で根治的治療が可能であったが、1例は増殖スピードの早い予後不良のdiffuse HCCであった。この1例は極めて特異な症例であったので詳述する。

研究協力者

山下 晋作 小倉医療センター

川元 美緒 小倉医療センター

A . 研究目的

C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法はDAA製剤登場以降、劇的に進歩している。IFN時代に比べ副作用は軽減し、高齢者や代償性肝硬変患者でも安全に治療ができるようになった。さらに、治療成績も大きく向上し、近年では95%以上の症例でウイルス駆除（SVR）が可能となっている。

高齢者や線維化進展例のSVR症例が増えるにつれて、SVR後の発癌が問題となっているが、最近、DAA治療直後の発癌では、IFN治療後とは異なる発癌様式で発癌する症例もあるのではないかと指摘も一部でなされはじめた。

当院におけるIFN-free DAA治療後の新規の肝発癌について検討した。

B . 研究方法

対象は、当院でIFN-free DAA C型肝炎治療を開始した症例のうち、2016年3月までに治療を開始し、肝細胞癌の既往のない178例である。当院では、少なくとも治療開始前とSVR24判定時には画像診断と腫瘍マーカーの測定をおこなっているため、2016年3月までに治療を開始した症例は、2017年1月の時点で原則SVR24判定時の画像診断と腫瘍マーカーの測定による肝癌の有無に関する評価が行なわれている。

治療法別内訳は、ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法 22例（肝硬変8例、慢性肝炎14例）、ソホスブビル・リバビリン併用療法 22例（肝硬変5例、慢性肝炎17例）、ソホスブビル・レジパスビル療法 17例（肝硬変4例、慢性肝炎13例）であった。これらの症例について、治療開始後の肝細胞癌の発生について検討した。

C . 研究結果

DAA治療後の新たな肝発癌症例は4例で表に示すとおりである。治療法別内訳では、ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法後2例、ソホスブビル・リバビリン併用療法後1例、ホスブビル・レジパスビル療法後1例であった。4例中3例は、径20ミリ以内単発の早期肝癌で発見され、手術(2例)、ラジオ波焼灼療法(1例)で根治的に治療できた。一方、ソホスブビル・レジパスビル療法後の1例は、diffuse HCCで発見された(表)。

表 .

	年齢性別	基礎疾患	発癌時期	腫瘍径	治療
1	67歳男	慢性肝炎	DCV+ASV 終了6月後	15ミリ単発	手術(1年2月再発なし)
2	76歳女	肝硬変	DCV+ASV 終了2月後	10ミリ単発	RFA(1年5月再発なし)
3	64歳女	肝硬変、糖尿病	SOF+RBV 終了1年後	12ミリ単発	手術(術直後)
4	56歳男	肝硬変、糖尿病	SOF/LDV 終了2.5月後	diffuse	Sorefenib(無効、95日後死亡)

このdiffuse HCCで発見された症例は極めて特異な経過であったので、特に詳述する。

「ソホスブビル・レジパスビル療法直後に発見された極めて増殖スピードの早いdiffuse HCCの1例」

症例は56歳のC型肝炎の男性。合併症として糖尿病があり、SU剤とDPP-4阻害薬を服用していた。HCVのgenotype は1Bであった。

飲酒歴なく、IFN治療歴なく、HCCを含む癌罹患歴もない。治療開始8週前のCTでは、肝細胞癌を認めなかった。治療開始時のAFPは55.7ng/mlであったが、半年以上前から上昇傾向なく、PIVKaIIは30IU/Lであった。

ソホスブビル・レジパスビル療法開始後2週目のHCVRNAは1.2未満、4週目には検出感度以下となり、12週間の治療を完遂した。

治療終了後4週目の受診では、特に自覚症状なく、HCVRNAも陰性でSVR4を達成した。

治療終了後10週目の受診時に、腹部膨満感の訴えがあり、腹部超音波検査、CT検査を施行したところ、門脈腫瘍栓を伴うdiffuseな肝細胞癌が肝全体に広がっていた。AFP 31.9 ng/ml、PIVKaII 2439 IU/Lであった。ソラフェニブを投与したが、HCCは急速に進行し、PIVKaIIは19日後には7207 IU/L、さらにその33日後には33648 IU/Lに達した。PIVKaIIの推移から計算した腫瘍の倍加時間は13.9日であった。診断後34日目のCTで肺転移を確認、診断後95日目に死亡した。

D . 考察

ほとんどの症例で、ウイルス駆除が可能な時代にあつて、C型肝炎治療の関心はウイルス駆除よりも、ウイルス駆除後の発癌に移っている。そのなかで、最近、DAA治療直後の発癌では、IFN治療後とは異なる発癌様式で発癌する症例もあるのではないかとする指摘が一部でなされている。

当院で経験したIFN-free DAA C型肝炎治療後の新規発癌4例中3例は、径20ミリ以内単発の早期肝癌で、手術やラジオ波焼灼療法ラジオ波で根治治療が可能であり、従来から経験するごく普通の発癌様式であったが、1例は極めて増殖スピードの早い予後不良で、従来あまり経験しないような症例であった。

このような症例は1例のみであり、DAA治療直後の発癌の特徴の一つとするには、症例の蓄積が必要だが、DAA治療直後にこのような増殖スピードの速い肝癌が発癌する可能性もあることも念頭に、DAA治療時にもDAA投薬およびSVR判定のみに気をとられずに、丹念に画像診断等でフォローしていくことが必要だと考えられた。

E．結論

当院でのIFN-free DAA治療後の初発肝癌4例中1例で極めて予後の悪いdiffuse HCCを経験した。その腫瘍の性質にIFN-free DAA治療が関係しているかどうかは現時点では不明であるが、DAA治療中および直後にも、発癌を念頭に丹念に画像診断等でフォローしていくことが必要だと考えられた。

F．研究発表

なし。

G．知的財産権の出願・登録状況

なし。