

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型慢性肝疾患におけるDAA治療の現状および肝発癌の実態に関する検討

研究分担者 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター 消化器内科部長

研究要旨 C型慢性肝疾患に対する直接作用型抗ウイルス薬（DAA）の導入により90%以上のウイルス駆除が達成できるようになったが、肝発癌抑止効果は未だ不明である。そこで当院におけるDAA治療の現状と肝発癌症例の実態を検討した。2014年11月より2016年10月までにDAA治療を行ったC型慢性肝疾患173例を対象とし、患者背景因子とSVR12および発癌症例の臨床的特徴に関して検討した。IFNベース治療としてTVR3剤療法20例およびSMV3剤療法43例と比較検討した。DAA治療のSVR12は平均95.4%、IFNベース治療のSVR24は平均85.7%だった。DAA治療では平均観察期間8.5ヶ月間に発癌を8例（4.6%）に認め、IFNベース治療では平均観察期間28.1ヶ月に1例（1.6%）の発癌を認め、発癌率はDAA治療に比べ有意に低値（ $p < 0.05$ ）だった。DAA治療によるSVRは95%以上で良好だが、発癌抑止効果に関しては今後の検討課題である。

研究協力者

熊本医療センター 消化器内科

富口 純、後藤知由、中垣貴志、二口俊樹、
柚留木秀人、松山太一、石井将太郎、
浦田昌幸、中田成紀

DCV/ASV 47例、平均年齢70歳、男女比1:1
肝硬変31.0%、肝癌既往19.1%； SOF/RBV
66例、平均年齢58歳、男女比1:1.4、肝硬変
12.8%、肝癌既往4.5%； SOF/LDV 45例、
平均年齢65歳、男女比1:1.7、肝硬変11.1%、
肝癌既往6.7%； OBV/PTV/r 15例、平均年
齢62歳、男女比1:2、肝硬変26.7%、肝癌既
往13.7%を対象とした。患者背景因子と
SVR12および発癌症例の臨床的特徴に関し
て検討した。肝癌治療歴がある場合は6ヶ月
以上の無再発を確認し治療を開始した。また、
IFNベース治療としてTVR3剤療法20例お
よびSMV3剤療法43例と比較した。

（倫理面への配慮）

国立病院機構熊本医療センター倫理委員
会での承認を得た。

A．研究目的

C型慢性肝疾患に対する直接作用型抗ウ
イルス薬（DAA）の導入により90%以上の
ウイルス駆除が達成できるようになったが、
DAA治療の肝発癌抑止効果は未だ不明であ
る。そこで当院におけるDAA治療の現状と
肝発癌症例の実態を検討した。

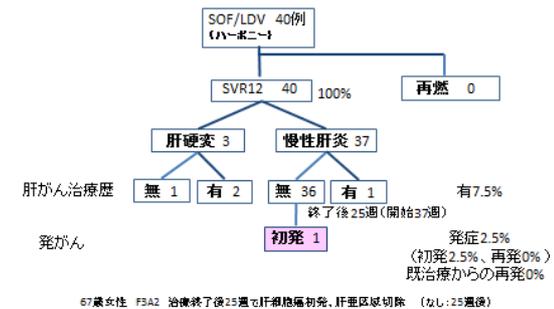
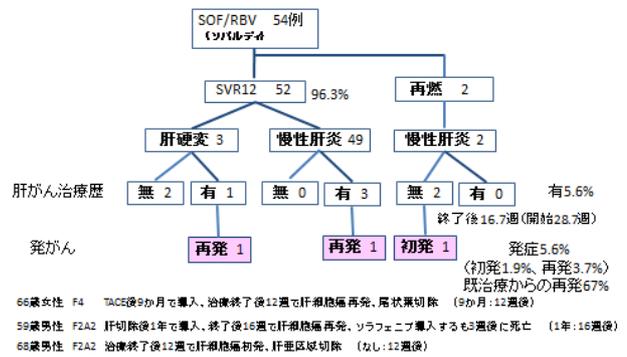
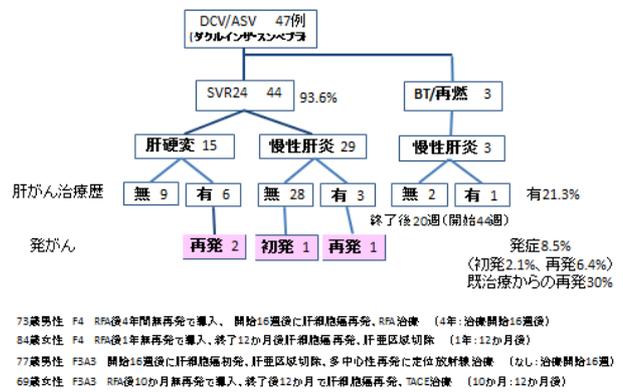
B．研究方法

2014年11月より2016年10月までにDAA
治療を行ったC型慢性肝疾患173例：

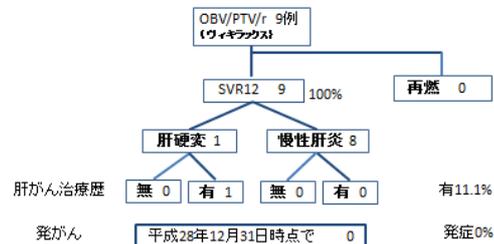
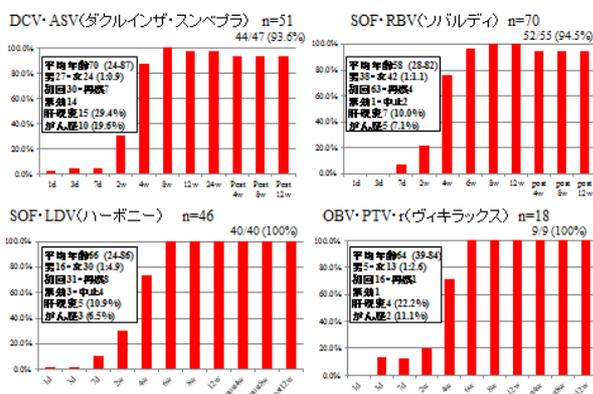
C. 研究結果

DAAのSVR12はDCV/ASVで93.6%、SOF/RBVで94.6%、SOF/LDVで100%、OBV/PTV/rで100%、平均95.4%だった。IFNベースのSVR24はTVRで85.0%、SMVで86.0%、平均85.7%だった。DAAでは平均観察期間8.5ヶ月間に発癌を8例(4.6%)に認めた。DCV/ASVでは4例認め、治療開始16週後に2例(初発1、局所再発1)終了後に2例(いずれも終了48週後に他部位再発)で、癌治療からDAA開始までの期間は平均23.3ヶ月(10-48)だった。SOF/RBVでは3例(初発1、局所再発1、他部位再発1)で、初発例は非SVRでDAA終了後12週に発症した。再発例は癌治療からDAA開始までの期間は平均10.5ヶ月(9-12)で、1例は急速に進行し死に至った(症例提示)。SOF/LDVでは初発1例で治療終了後25週に発症した。OBV/PTV/rで発癌はなかった。発癌症例は平均70歳(59-84)、男女比1:1、肝硬変50%、肝癌治療歴有62.5%、癌治療からDAA開始までの期間は平均18.2ヶ月、DAA開始から発癌までの期間は平均36.1週、SVRは7/8(87.5%)だった。IFNベースでは平均観察期間28.1ヶ月に1例(1.6%)のSVR後初発発癌を認め、発癌率はDAAに比べ有意に低値($p < 0.05$)だった。

当院でのDAA治療後肝がん



当院でのIFNフリー治療成績



DAAs治療後の発がん (8/149=5.4% 再発4/13=30.8%)

まとめ

| 治療 | 年齢 | 性別 | 肝硬変の有無 | 初発・再発 | 前治療 | 癌治療からDAAまでの期間(月) | DAA開始から発症までの期間(週) | DAA終了から発症までの期間(週) | DAA治療効果 | 発症後治療 | 備考 |
|----|------------|--------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------------|-----------|
| 1 | 73 | 男 | 有 | 再発 | RFA | 48 | 16 | -8 | SVR | RFA | 局再 |
| 2 | 84 | 女 | 有 | 再発 | RFA | 12 | 72 | 48 | SVR | 肝切除 | 他部位 |
| 3 | 77 | 男 | なし | 初発 | なし | 16 | -8 | SVR | SVR | 肝切除 | |
| 4 | 69 | 女 | なし | 再発 | RFA | 10 | 72 | 48 | SVR | TAE | 他部位 |
| 5 | 66 | 女 | 有 | 再発 | TAE | 9 | 24 | 12 | SVR | 肝切除 | 局再 |
| 6 | 59 | 男 | なし | 再発 | 肝切除 | 12 | 28 | 16 | SVR | ソラフェニブ | 他部位 死亡 |
| 7 | 68 | 男 | なし | 初発 | なし | | 24 | 12 | 再燃 | 肝切除 | |
| 8 | 67 | 女 | なし | 初発 | なし | | 37 | 25 | SVR | 肝切除 | |
| | 平均 70.4 | 男 4 | なし 5 (62.5%) | 初発 3 (37.5%) | なし 3 | 平均 18.2 | 平均 36.1 | 平均 18.1 | SVR 8 (88.9%) | RFA 1 | |
| | SD 7.6 | 女 4 | 有 3 (37.5%) | 再発 5 (62.5%) | RFA 3 TAE 1 切除 1 | SD 16.7 | SD 23.1 | SD 21.6 | 再燃 1 (11.1%) | TAE 1 肝切除 5 その他 1 | |

DAAによるIFNフリー治療では95%以上のSVRを達成し、それまでのPEG-IFNとRBVを併用したTVRあるいはSMV3剤併用療法よりも高率だった。

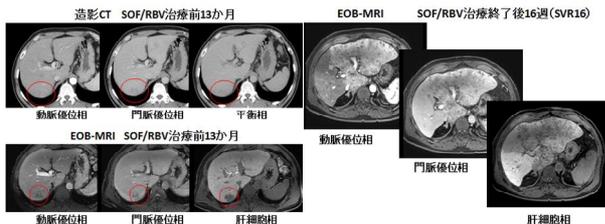
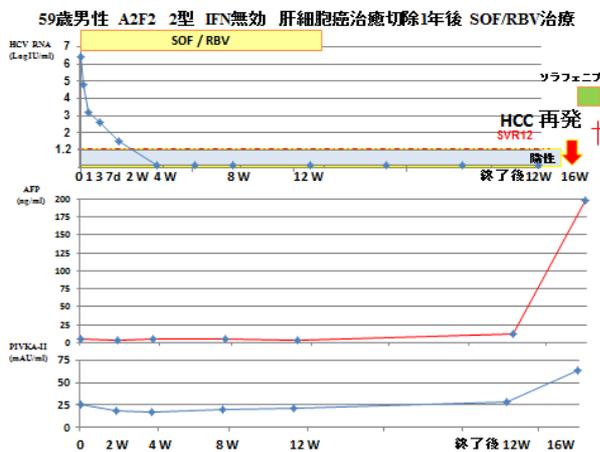
しかしながら、IFNフリー治療は3剤併用療法に比べ肝がんの発症は高率で、87.5%がSVR後だった。

IFNフリー治療は、背景がより高齢で肝線維化進展例が多く、肝がん治療歴が多いことがその原因と考えられる。

IFNフリー治療の肝がん抑制効果は大規模コホート研究によるさらなる検討が必要である。

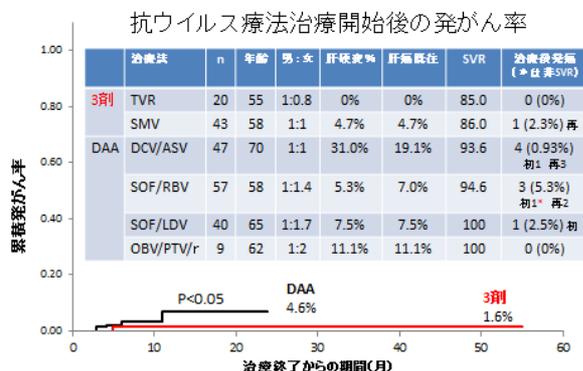
D. まとめ

1. DAAによるIFNフリー治療では95%以上のSVRを達成し、それまでのPEG-IFNとRBVを併用したTVRあるいはSMV3剤併用療法よりも高率だった。
2. しかしながら、IFNフリー治療は3剤併用療法に比べ肝がんの発症は高率で、87.5%がSVR後だった。
3. IFNフリー治療は、背景がより高齢で肝線維化進展例が多く、肝がん治療歴が多いことがその原因と考えられる。
4. IFNフリー治療の肝がん抑制効果は大規模コホート研究によるさらなる検討が必要である。



E. 結論

本研究ではDAAによるIFNフリー治療では95%以上のSVRを達成し、それまでのPEG-IFNとRBVを併用したTVRあるいはSMV3剤併用療法よりも高率だった。しかしながら、IFNフリー治療は3剤併用療法に比べ肝がんの発症は高率だった。肝がんに対するIFNフリー治療の抑制効果は大規模コホート研究によるさらなる検討が必要である。



F. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

1) Kazuhiro Sugi, Akinori Nakata, Nasayuki Urata, Shotaro Ishii, Taichi Matsuyama, Hideto Yuruki, Toshiki Futakuchi, Takashi Nakagaki, Tomoyuki Goto, Jun Tomiguchi . Comparison of SVR and Incidence of HCC between DAA with and without IFN in HCV related liver diseases . The 26th conference of the APASL annual meeting, February 2017, Shanghai

2) 松野健司、二口俊樹、市川 亮、柚留木秀人、本原利彦、松山太一、石井将太郎、中田成紀、杉 和洋 . SMV3剤併用療法導入1週間後に中止となるもSVRが得られたC型慢性肝炎の一例 .第16回国立病院総合医学会、2015年10月、札幌

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。