

Post-SVR 時代の肝疾患フォローを考える — 肝癌治療例から学ぶ —

研究分担者

◎ 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

研究協力者

石田 永 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

石原 朗雄 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

田中 聡司 国立病院機構大阪医療センター 消化器内科

(◎：執筆者、研究協力者名は 50 音順)

研究要旨

インターフェロンフリー治療で C 型肝炎ウイルス (HCV) 排除が期待される時代が到来した。しかし HCV 排除後の肝発癌のリスクは残るため、肝癌のサーベイランスは必要である。今後のフォローアップスケジュールを考えるうえで、血液製剤で HIV/HCV に重複感染した症例における本年度の肝発癌を検証した。その結果、肝癌初発例、再発例ともに HCV 排除後のイベントであり、綿密なサーベイランスが重要であった。

はじめに

C 型肝炎に対する抗 C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus、以下 HCV) 療法は、ペグ化製剤を含むインターフェロン (interferon、以下 IFN) 治療から、IFN と直接作用型抗ウイルス剤 (direct acting antiviral、以下 DAA) の併用療法、そして DAA だけの IFN フリー治療へと進化した。著効率 (sustained virological response、以下 SVR) 率も飛躍的に向上し、難治性の genotype 3 型や腎機能障害例にも対応できるようになった。多くの患者さんが SVR を得られる時代になり、今後のフォローアップのありかたを考えるため、血液製剤で HIV/HCV に重複感染した症例における最近の肝発癌および再発例を検証した。

症例提示

【症例 1】肝癌初発時 40 歳代前半、男性。血友病 A。12 年前にペグ IFN・リバビリン (ribavirin、以下 RBV) 併用療法で SVR。抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy、以下 ART) に ddI が使用されていたことから、HCV 起因の肝線維化だけでなく ddI 歴による門脈圧亢進機序のため、食道静脈瘤が悪化し、4 年前に硬化療法および結紮術、さらに

はアルゴンプラズマ凝固法による地固め療法を受けていた。2 年前には血小板減少 ($5.2 \text{ 万}/\text{mm}^3$) に対し脾臓摘出を受けている。今回、初発肝細胞癌診断時の肝機能は、T-Bil 1.4 mg/dL、AST 36 U/L、ALT 23 U/L、ALP 621 U/L、 γ -GTP 36 U/L、Alb 3.2 g/dL、PT 85 %、PT-INR 1.10、アンモニア $332 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、AFP 3 ng/mL、PIVKA-II 235 mAU/mL、脳症なし、腹水軽度、Child-Pugh 7 点、grade B であった。肝動脈化学塞栓療法を行い、ラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation、以下 RFA) を追加した。

【症例 2】肝癌初発時 40 歳代前半、男性。血友病 A。数回の IFN 治療で SVR を得られず、8 年前に脾臓摘出、3 年前のシメプレビル・ペグ IFN・RBV 併用療法で SVR を得ていた。今回、初発肝細胞癌診断時の肝機能は、T-Bil 0.7 mg/dL、AST 37 U/L、ALT 28 U/L、ALP 198 U/L、 γ -GTP 146 U/L、Alb 4.4 g/dL、PT 121 %、PT-INR 0.92、AFP 156 ng/mL、PIVKA-II 49 mAU/mL、脳症なし、腹水なし、Child-Pugh 5 点、grade A であった。術前の肝硬度はフィブロスキャンで 6.4 KPa であった。肝部分切除を行い、病理組織は高分化型肝細胞癌と診断された。なお、2 年前、S 状結腸ポリープを内視鏡的粘膜切除したところ、carcinoma in adenoma であった。

【症例 3】3 年前の 30 歳代後半に肝細胞癌が初発

し、RFA を施行した。初発時の肝機能は、T-Bil 1.1 mg/dL、AST 93 U/L、ALT 55 U/L、ALP 532 U/L、 γ -GTP 227 U/L、Alb 3.1 mg/dL、PT 67 %、PT-INR 1.30、AFP 11 ng/mL、PIVKA-II 26 mAU/mL、アンモニア 109 μ g/dL、脳症なし、腹水なし、Child-Pugh 5 点、grade A であった。2 年前に IFN フリー治療を行い、SVR を得た。今回、単発の再発に対し再度 RFA で加療した。

考 察

IFN フリー治療による肝発癌抑制効果は、IFN が基軸の治療と比較して低いのではないかという報告が当初出たものの、最近肝発癌抑制効果を肯定する論文が増えている。ただ、IFN フリー治療後の長期にわたるフォローアップのデータがまだ出ていないため、今後の検証を待ちたいと思う。

症例提示した 3 症例は、IFN 基軸の治療後に肝発癌した 2 例と HCV 排除前の 1 例である。3 例とも 30 歳後半から 40 歳前半と、発癌年齢が明らかに若年である。HCV に HIV が重複感染すると肝線維化のスピードが加速されること、肝発癌と肝線維化は密接に関係していることを考慮すると、HIV との重複感染が肝発癌年齢を若年化させたことに疑いはない。一方で、HCV の感染期間が短いと肝発癌のリス

クは大幅に軽減されると考えられている。症例 1 は初発の 12 年前に HCV が排除され、HCV の感染期間は短かったと思われる。また、SVR 後 12 年目の肝発癌は HIV 非感染例でも極めてまれである。以上のことは HIV/HCV 重複感染例でもより綿密な肝発癌のサーベイランスを行うべきことを示している。

症例 2 も肝予備能が良好で、フィブロスキャンの肝硬度が 6.4 KPa の若年の発癌であった。これは肝線維化が進行していなくても、肝発癌のリスクのあることを示している。また、大腸癌にも罹患しており、今後血液製剤被害者の高齢化が進む中で、肝臓以外の発癌にも留意する療養体制の構築が重要になる。

症例 3 は、初発肝細胞癌の治療後に IFN フリー治療を行い、SVR を得ていた。SVR が得られると肝発癌のリスクが抑えられるように、再発に対しても効果があるものと考えている。少なくとも肝予備能の低下は SVR 前に比べ、おさえることができ、積極的に IFN フリー治療を実施するべきである。

図 1 に当科において IFN フリー治療を行った肝癌症例一覧を示す。肝細胞癌の既往のある 25 例に IFN フリー治療を行い、7 例に再発を認めた。全例 SVR を得ていた。最終の肝癌治療日と再発に明らかな相関は認めなかった。IFN フリー治療後の観察期間が 1 ~ 2 年であり、今後長期間での検討を待ち

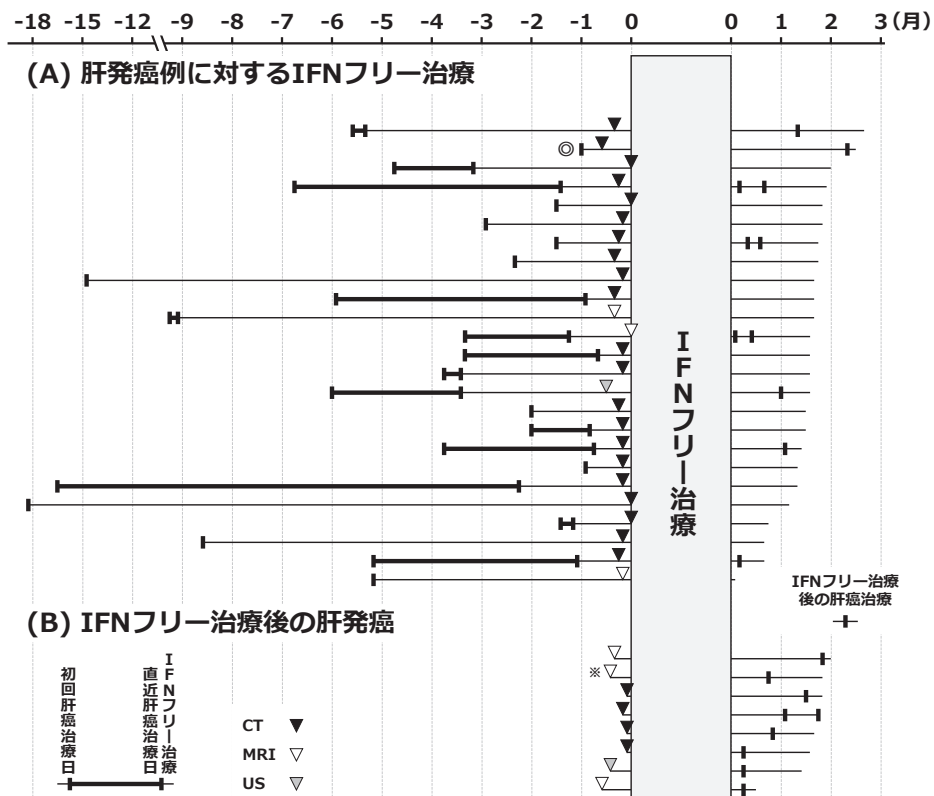


図 1 当科において IFN フリー治療を受けた肝癌症例と治療前直近の画像検査
 © : 症例 3、CT:computed tomography (本検討では dynamic CT)、MRI:magnetic resonance imaging (本検討では EOB-MRI)、US:ultrasonography ※ : 本例だけは喘息の既往があり単純 MRI のみであった

い。

一方、IFN フリー治療後の肝癌初発を 8 例に認めた。IFN フリー治療後の経過観察期間は多くが 2 年以内なので、必然的に肝発癌も 2 年以内となり、発癌頻度の評価はできない。ただ、治療後早期の肝発癌例があることの認識はすべきである。IFN 治療を行った症例に比べ、IFN フリー治療を受けた症例の年齢は明らかに高齢であり、肝発癌の高リスク集団である。高リスクであるため、IFN フリー治療前の肝画像検査は dynamic CT もしくは EOB-MRI を施行している症例が多かった（肝癌既往 25 例中 24 例、96%；治療後肝癌初発 8 例中 6 例、75%）。

結 論

血液製剤被害者は高齢でなくても肝発癌の高リスク集団とみなすべきであり、IFN フリー治療直後でも、肝発癌を念頭に綿密なフォローアップが必要と考えられた。

健康危険情報

なし

研究発表

- 1) 石田 永、石原朗雄、三田英治. HIV 感染を伴う C 型慢性肝炎に対するインターフェロンフリー治療の成績について. 第 53 回 日本肝臓学会総会
- 2) 三田英治、藤井祥史、庄司絢香、他. HIV 感染合併 Genotype 3 型 C 型慢性肝炎に対する Sofosbuvir・Ribavirin 併用 24 週治療の成績. 第 42 回 日本肝臓学会西部会

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし