

EOB-MRI・肝線維化マーカーを用いた HCV 排除後の 肝癌サーベイランス体制の確立に関する検討

研究協力者 豊田秀徳 大垣市民病院 消化器内科 部長

研究要旨

大垣市民病院において EOB-MRI を経時的に撮像した C 型慢性肝炎ウイルス（HCV）持続感染例、DAAs 治療による HCV 排除（SVR）例を対象とし、その後の肝細胞癌（HCC）の発生率を解析することにより HCV 排除後症例の HCC の発生リスクを評価・推定した。まず、DAAs による HCV 排除症例において治療前の HCC 根治治療歴の有無によりその後の多血性肝癌の発生形式をみると、HCC 既往症例においては DAAs 治療前に EOB-MRI 肝細胞相における非多血性結節のない症例でも直接多血性の典型的 HCC の発生がみられるのに対して、HCC 既往のない症例で DAAs 治療前に非多血性結節のない症例で多血性 HCC の発生がみられた症例はなかった。HCC 既往のない SVR 症例において DAAs 治療前の非多血性結節の有無によりその後の変化を HCV 持続感染例と比較すると、非多血性結節のあった症例の多血化率・非多血性結節のなかった症例の新規出現率に差はみられなかった。HCV 感染例における非多血性結節出現に関与する因子は FIB-4 index であり、1.45 以下の症例で非多血性結節の出現しなかった。さらに SVR 症例における SVR 後の FIB-4 index を経時的に評価しその後の発癌率を検討すると、1.45 以下となった症例からの SVR 後 HCC 発生症例はなかった。これらの結果は SVR 後 HCC のサーベイランス体制の確立に有用なデータを供するものと思われた。

共同研究者

多田俊史 大垣市民病院消化器内科 医長
熊田 卓 大垣女子短期大学看護学部 教授

A. 研究目的

C 型慢性肝炎症例においては、直接作動型抗ウイルス薬（DAAs）の臨床使用により、ほぼ全例で C 型肝炎ウイルス（HCV）の排除（SVR）が可能となった。それとともに、SVR 後に肝細胞癌（HCC）が発生する症例の増加が問題となってきている。わが国においては、SVR 後の HCC の発生の危険性を想定して、HCV 排除後も HCC サーベイランスのための継続通院が推奨されている。

しかしながら、昨今の SVR 症例の大幅な増加もあり、また医療経済的にも SVR 症例全症例に対して同じように HCC サーベイランスを継続するのは現実的ではなく、SVR 後の効率的な HCC サーベイランスの確立が望まれる。そのために SVR 後 HCC 発生の危険因子の解析が行われている。

われわれは以前から、DAAs 治療症例において、治療前および治療後に定期的に EOB-MRI を撮像しており、典型的な多血 HCC への移行率が高い非多血性結節の有無と SVR にともなう変化について検討してきた。今回、この結果および採血データに基づく線維化マーカー（FIB-4 index）を用いて SVR 後の HCC の発生リスクを解析し、SVR 後 HCC サーベイランスへの利用の可能性を探索した。

B. 研究方法

①SVR 後 HCC 発生に対する DAAs 治療前 HCC 既往の影響

DAAs 治療で SVR を達成した症例中、治療前に EOB-MRI を施行した 454 例において、治療前 EOB-MRI での非多血性結節の有無別に、SVR 後の非多血性結節の多血化率（典型的 HCC への移行率）と新規の非多血性結節の出現率を DAAs 治療前の HCC の既往の有無別に比較した。

②非多血性結節の多血化および新規非多血性結節の出現に対する DAAs 治療による SVR の影響

DAAs 治療前に EOB-MRI を施行し SVR を達成した 383 例において、HCV 持続感染例 217 例を対象として非多血性結節存在例と非存在例に分けて propensity score matching を行い、非多血性結節存在例では SVR によるその後の多血化の頻度、非多血性結節非存在例では SVR によるその後の非多血性結節の新規出現の頻度を HCV 持続感染例と比較した。

③HCV 持続感染例における非多血性結節の新規出現に関する危険因子

EOB-MRI を経時的に撮像した HCV 持続感染例中、ベースラインで非多血性結節が認められなかった 515 例において、非多血性結節の新規出現に関する危険因子を解析した。

④採血に基づく肝線維化マーカーの SVR による変化とその後の HCC 発生との関係

IFN による SVR 症例 522 例において、採血に基づく肝線維化マーカーである FIB-4 index を SVR 後に経時的に算出し、その後の HCC の発生リスクとの関係を検討した。

C. 研究結果

①SVR 後 HCC 発生に対する DAAs 治療前 HCC 既往の影響

454 例中、54 例 (11.9%) で DAAs 治療前に非多血性結節が存在した。DAAs 治療前の HCC 既往例は 71 例 (非多血性結節あり 21 例・なし 50 例)、HCC 非既往例は 383 例 (非多血性結節あり 33 例・なし 350 例) であった。SVR 後の多血性 HCC の発生率は HCC 既往例で有意に高かった (図 1)。これを DAAs 治療前の非多血性結節の有無別にみると、DAAs 前非多血性結節あり症例では SVR 後の多血化の有無は全体でみると HCC 既往例で高かったが (図 2)、肝硬変症例に限ると優位さはみられなかった (図 3)。一方、DAAs 前非多血性結節なし症例では HCC 既往例では高率に多血性 HCC が出現した一方で、HCC 非既往例で多血性 HCC が出現した症例はなかった (図 4)。

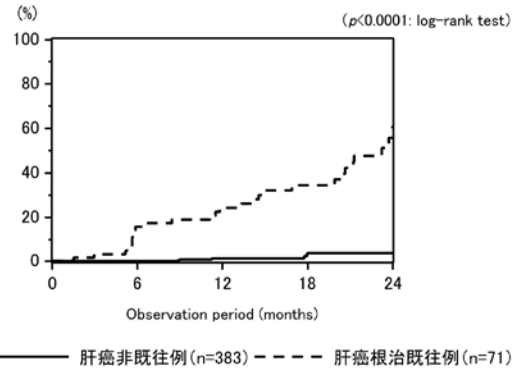


図1・肝癌非既往例・根治既往例における、SVR後の多血肝癌発生率

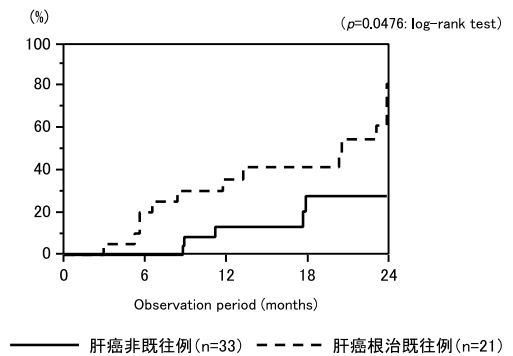


図2・肝癌非既往例・根治既往例における、非多血性結節の多血化率

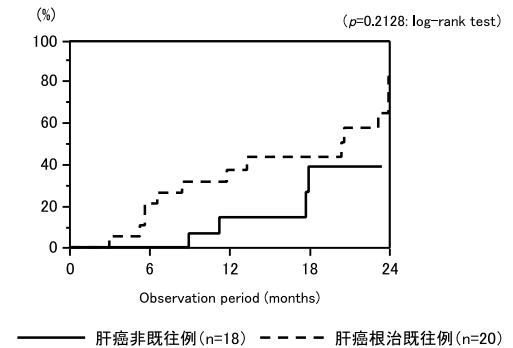


図3・肝癌非既往例・根治既往例における、非多血性結節の多血化率(肝硬変症例)

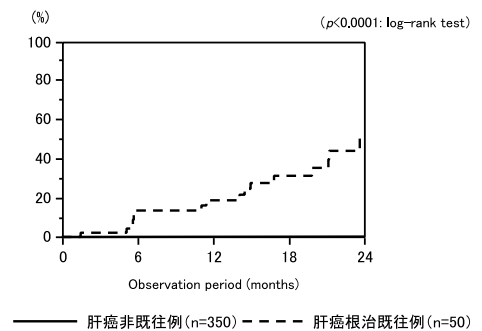


図4・肝癌非既往例・根治既往例における、de novo多血肝癌出現率

②非多血性結節の多血化および新規非多血性結節の出現に対する DAA 治療による SVR の影響

SVR 症例と HCV 持続感染例を propensity score matching して比較すると、非多血性結節のあった症例（各群 33 例）の多血化率（図 5）、非多血性結節のなかった症例（各群 139 例）の非多血性結節の新規出現率（図 6）のいずれにおいても、SVR 症例と HCV 持続感染例で有意差は認められなかった（2 年までの観察）。

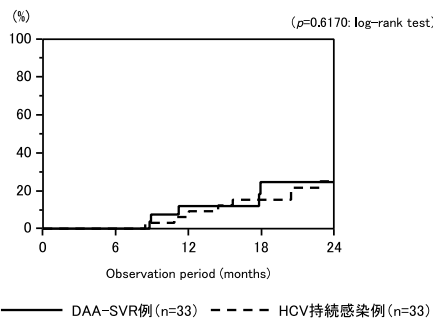


図5・非多血性結節のある肝臓における、非多血性結節の多血化率

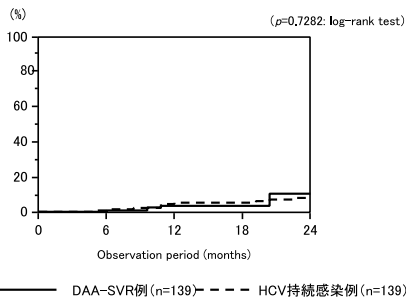


図6・非多血性結節のない肝臓における、非多血性結節の新規出現率

③HCV 持続感染例における非多血性結節の新規出現に関する危険因子

ベースラインの EOB-MRI で非多血性結節のなかった HCV 持続感染例において、3 年で 12.2%、5 年で 22.5% に非多血性結節の新規出現がみられた。非多血性結節の新規出現に関与する因子を解析すると、単変量解析では年齢・ALBI grade・FIB-4 index・AFP 値が有為な因子として検出されたが、多変量解析を行うと FIB-4 index のみが独立して非多血性結節の新規出現に関与する因子として選択された。FIB-4 index 別に軽度肝線維化 (<1.45)・中等度線維化 (1.45-3.25)・高度線維化 (3.25<) 症例に分けてその後の非多血性結節の出現率をみると、6 年目までの観察で高度線維化症例では 41.4%・中等度線維化症例では 11.0% において非多血性結節の出現が観察されたが、

軽度肝線維化症例で非多血性結節の出現した症例はなかった。

④採血に基づく肝線維化マーカーの SVR による変化とその後の HCC 発生との関係

IFN による SVR 症例の FIB-4 index の変化から肝線維化の変化をみると、SVR 後 10 年までの観察で高度線維化症例は 33.7% から 7.2% へと減少し、一方軽度肝線維化症例は 24.7% から 42.5% と増加した。一方、経時的に更新した FIB-4 index 値から肝線維化の状態を判断し、それをういてその後の HCC 発生率をみると、高度線維化 (3.25<) 症例においてはその後も引き続き 5 年で 10% 前後の HCC 発生率を示したが、軽度肝線維化 (<1.45) となった症例から HCC の発生した症例はみられなかった。

D. 結論

上記 4 つの検討から、

1. HCC の既往のない症例からは SVR 後は非多血性結節を経ない多血性の典型的 HCC の出現はない
2. SVR 後も新規の非多血性結節の出現はあり得るし、もともと非多血性結節が存在する場合には多血化して HCC になる頻度は HCV 持続感染例と差はない
3. HCV 感染例において、新規の非多血性結節の出現に関与するのは肝線維化で FIB-4 index 1.45 以下の軽度肝線維化症例からは出現しない
4. SVR 後 FIB-4 index が 1.45 以下となった症例からは HCC は発生しない

という可能性が示唆された。これらをまとめると、FIB-4 index を指標とし、3.25 以上の症例では引き続き HCC 発生の高リスク群としてサーベイランスを継続する必要がある一方で、SVR 時 FIB-4 index 1.45 以下、もしくは SVR 後 1.45 以下となった症例からの HCC 発生の可能性は低く、これらの症例では今後サーベイランスの終了を考慮してもいい可能性が示唆された。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakashima M, [Toyoda H](#), Tada T, Mizuno K, Iio E, Tanaka Y, Sugiyama T, Yoshimura T, Kumada T. Influence of renal dysfunction on dose reduction and virological efficacy of regimens combining ribavirin and all-oral direct acting antivirals in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepato Res* (in press).
2. Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Tsuji K, Hiraoka A, Michitaka K, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Ochi H, Joko K, Shimada N, Tajiri K, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tanaka J. Impact of ALBI grade on survival in patients with HCC who received sorafenib: an analysis using time-dependent ROC. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
3. Matsuura K, Aizawa N, Enomoto H, Nishiguchi S, [Toyoda H](#), Kumada T, Iio E, Ito K, Ogawa S, Isogawa M, Alter HJ, Tanaka Y. Circulating let-7 levels in serum correlates with the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *Open Forum Infect Dis* (in press).
4. Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Atsukawa M, Itobayashi E, Tsuji K, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Ochi H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Tsutsui A, Itokawa N, Imai M, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K. Clinical features of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions – multicenter analysis. *Cancer Med* (in press).
5. Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Nakamura M, Watanabe T, Tada T, Tsutsui A, Ikeda H, Abe H, Kato K, Uojima H, Ikegami T, Asano T, Kondo C, Koeda M, Okubo T, Arai T, Iwashita-Nakagawa A, Itokawa N, Kumada T, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin for chronic hepatitis patients infected with genotype 2a in Japan. *Hepato Res* (in press).
6. Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Kobayashi N, Sone Y, Oguri T, Kamiyama N. Utility of attenuation coefficient measurement using an ultrasound-guided attenuation parameter for evaluation of hepatic steatosis: comparison with MRI-determined proton density fat fraction. *Am J Roentgenol* (in press).
7. [Toyoda H](#). Direct-acting antiviral therapy for chronic HCV genotype 4 infection: exploring new regimens. *Health Sci Rep* (in press).
8. [Toyoda H](#), Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita Y, Tanaka J, Johnson PJ. The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: a prospective observational study. *Liver Int* (in press).
9. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Mikami S, Asano T, Matsuzaki Y, [Toyoda H](#), Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Efficacy of direct-acting antivirals treatment in patients with compensated liver cirrhosis: a multicenter study. *Hepato Res* (in press).
10. Chan AWH, Zhong J, Berhane S, [Toyoda H](#), Cucchetti A, Shi K, Tada T, Chong CCN, Xiang BD, Li LQ, Lai PBS, Mazzaferro V, Garcia-Finana M, Kudo M, Kumada T, Roayaie S, Johnson PJ. Prediction of early recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma: an international collaborative study. *J Hepatol* (in press).
11. Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Itobayashi E, Shimada N, Tajiri K, Tsuji K, Ishikawa T, Ochi H, Hirooka M, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K. Therapeutic potential of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: multicenter analysis. *Hepato Res* (in press).
12. Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Nishimura D, [Toyoda H](#), Kumada T, Goto H, Hirooka Y. Utility and limitations of non-invasive fibrosis markers for predicting prognosis in biopsy-proven Japanese NAFLD patients. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
13. Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Kondo C, Okubo T, Hiraoka A, Michitaka K, Fujioka S, Uojima H, Watanabe T, Ikeda H, Asano T, Ishikawa T, Matsumoto Y, Abe H, Kato K, Tsuji K, Ogawa C, Shimada N, Iio E, Mikami S, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis: a post-hoc analysis of a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
14. Izumi N, Takehara T, Chayama K, Yatsushashi H, Takaguchi K, Ide T, Kurosaki M, Ueno Y, [Toyoda H](#), Kakizaki S, Tanaka Y, Kawakami Y, Enomoto H, Ikeda F, Jiang D, De-Oertel S, McNabb BL, Camus G, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Mochida S, Mizokami M. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. *Hepato Int* (in press).
15. [Toyoda H](#), Kumada T, Tada T, Mizuno K, Hiraoka A, Tsuji K, Ishikawa T, Akita T, Tanaka J. Impact of hepatocellular carcinoma aetiology and liver function on the benefit of surveillance: a novel approach for the adjustment of lead time bias. *Liver Int* (in press).
16. [Toyoda H](#), Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, Tanaka J. Impact of previously cured hepatocellular carcinoma (HCC) on new development of HCC after eradication of hepatitis C infection with non-interferon-based treatments. *Aliment Pharmacol Ther* (in press).

17. Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, Kariyama K, Morita M, Nouse K, [Toyoda H](#), Tada T, Ochi M, Murakami T, Izumoto H, Ueki H, Kitahata S, Aibiki T, Okudaira T, Yomago H, Iwasaki R, Tomida H, Miyamoto Y, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Kishida M, Ninomiya T, Michitaka K. Proposed after direct acting antiviral recommendation for surveillance (ADRES) score for scheduled ultrasonography surveillance for hepatocellular carcinoma: multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
18. Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, [Toyoda H](#), Kumada T, Hattori M, Katano Y, Goto H. Late relapse of hepatitis C virus in patients with sustained virological response after daclatasvir and asunaprevir therapy. *J Viral Hepat* (in press).
19. Cai BB, Shi KQ, Li P, Chen BC, Shi L, Johnson PJ, Lai P, [Toyoda H](#), Zhou MT. A nomogram integrating hepatic reserve and tumor characteristics for hepatocellular carcinoma following curative liver resection. *Clin Chim Acta* (in press).
20. [Toyoda H](#), Atsukawa M, Takaguchi K, Senoh T, Michitaka K, Hiraoka A, Fujioka S, Kondo C, Okubo T, Uojima H, Tada T, Yoneyama H, Watanabe T, Asano T, Ishikawa T, Tamai H, Abe H, Kato K, Tsuji K, Ogawa C, Shimada N, Iio E, Deguchi A, Itobayashi E, Mikami S, Moriya A, Okubo H, Tani J, Tsubota A, Tanaka Y, Masaki T, Iwakiri K, Kumada T. Real-world virological efficacy and safety of elbasvir and grazoprevir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Japan. *J Gastroenterol* (in press).
21. Yasuda S, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, [Toyoda H](#), Kumada T, Hirooka Y, Goto H. Substitutions in interferon sensitivity determining region and hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
22. Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Long-term natural history of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection: an analysis using the Markov chain model. *J Gastroenterol* (in press).
23. Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Shimada N, Abe H, Kato K, Hayama K, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Itokawa N, Kondo C, Kawamoto C, Iio E, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir for genotype 1b chronic hepatitis C patients with moderate renal impairment. *Hepatol Int* 2018; 12: 133-142.
24. Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, Takaguchi K, Itobayashi E, Kariyama K, Ochi H, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Tachi Y, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K, Kudo M. Validation of modified ALBI grade for more detailed assessing hepatic function of hepatocellular carcinoma –multicenter analysis. *Liver Cancer* (in press).
25. Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, Goto T, Wakahata A, Nakashima M, Nakamuta M, Tanaka J. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1012-1022.
26. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Itokawa N, Kondo C, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, [Toyoda H](#), Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease. *Hepatol Res* 2018; 48: 549-555.
27. Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Saibara T, Ono M, Kage M. New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Biomarkers* 2018; 23: 328-334.
28. Shinkai N, Nojima M, Iio E, Matsunami K, [Toyoda H](#), Murakami S, Inoue T, Ogawa S, Kumada T, Tanaka Y. High levels of Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients treated with nucleot(s)ide analogues. *J Gastroenterol* (in press).
29. [Toyoda H](#), Kumada T, Tada T, Yama T, Mizuno K. Significance of day-1 viral response of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1264-1270.
30. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, [Toyoda H](#), Atsukawa M, Ido A, Takaki A, Enomoto N, Kato K, Alves K, Burroughs M, Redman R, Pugatch D, Pilot-Matias TJ, Krishnan P, Oberoi RK, Xie W, Chayama K. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2018; 53: 566-575.
31. Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Kobayashi N, Akita T, Tanaka J. Hepatitis B virus core-related antigen levels predict progression to liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 918-925.
32. [Toyoda H](#), Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, Atsukawa M, Naganuma A, Nostumata K, Osaki Y, Nakamuta M, Takaguchi K, Saito S, Kato K, Pugatch D, Burroughs M, Redman R, Alves K, Pilot-Matias TJ, Oberoi RK, Fu B, Kumada H. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018; 67: 505-513.
33. [Toyoda H](#), Kumada T, Tada T, Mizuno K. Imaging basis of AFP and WFA+M2BP as indicators of the risk of HCC after SVR. *J Hepatol* 2018; 68: 606-607.

34. Hiraoka A, Kumada T, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, Kariyama K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouso K, Joko K, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K. A better method for assessment of hepatic function in HCC patients who underwent radiofrequency ablation: usefulness of albumin-bilirubin grade. *Hepatol Res* 2018; 48: E61-E67.
35. Suda G, Furusyo N, Toyoda H, Kawakami Y, Ikeda H, Suzuki M, Arataki K, Mori N, Tsuji K, Katamura Y, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Shimada N, Hiraoka A, Yamasaki S, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kato K, Ueno Y, Iio E, Tanaka Y, Kurosaki M, Kumada T, Chayama K, Sakamoto N. Daclatasvir and asunaprevir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection: a nationwide retrospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2018; 53: 119-128.
36. Rho JH, Ladd JJ, Li CI, Potter JD, Zhang Y, Shelley D, Shibata D, Coppola D, Yamada H, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Brenner DE, Hanash SM, Lampe PD. Protein and glycomic plasma markers for early detection of adenoma and colon cancer. *Gut* 2018; 67: 473-484.