

## C 型慢性肝疾患に対する DAAs 治療後の肝発癌に関する検討

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授  
研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学 講師

### 研究要旨

【目的】C 型慢性肝疾患に対して DAAs（Direct Acting antivirals）が使用可能となり、安全で高い抗ウイルス効果が得られるようになった。しかし、ウイルス陰性化を達成した後に、肝細胞癌（HCC）を発症する症例が散見される。そこで、今回病院受診群においてガイドラインに従った DAAs 治療後の HCC 発症について実態調査を行った。【方法】2014 年 9 月～2017 年 9 月の間に当院及び福山市民病院において DAA 治療を導入した C 型慢性肝疾患 626 例を対象とした。HCC 発症例 47 例と HCC 非発症例 579 例の背景因子を比較し、HCC 非既往および既往症例における DAAs 治療後 HCC 発症に関する検討も行った。【結果】HCC 既往を有する症例における HCC 再発率は 33.8%（26 例/77 例）、HCC 既往のない症例における HCC 発症率は 3.8%（21 例/549 例）であった。DAAs 治療後の HCC 発症リスク因子として、①DAAs 治療開始時の AFP 高値、②HCC 既往歴有り、③非 SVR 例の 3 因子が抽出された。DAAs 治療前に HCC 既往を有する症例においては、①過去の HCC 治療方法が経カテーテル的肝動脈化学塞栓術（TACE）であること、②過去の HCC 治療回数が 2 回以上、③HCC 最終治療からの DAAs 治療開始までの期間が 1 年以内であることの 3 因子が HCC 再発リスク因子として抽出され、それらを点数化し累積再発率を層別化することが可能であった。DAAs 治療前に HCC 既往のない症例においては、DAAs 治療開始時の AFP が高い症例が HCC 発症リスク因子として抽出された。【結語】今回病院受診群においてガイドラインに従った DAAs 治療後においても、一定の確率で HCC 発症が認められた。また、HCC 既往の有無での、DAAs 治療後 HCC 発症リスク因子が解析可能であった。これらの症例に対する HCC の早期発見を見逃さないためにも、やはり DAAs 治療後 SVR が達成された症例に対する厳重な画像 follow の必要性が再認識された。

### A. 研究目的

現在、C 型肝炎の抗ウイルス治療は日本肝臓学会のガイドラインに準じて、慢性肝疾患の長期予後の改善、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑制することを治療目標とし、積極的な治療が行われている。中でも DAAs（Direct Acting antivirals）が使用可能となったことにより、安全で高い抗ウイルス効果が得られるようになった。しかし、抗ウイルス治療により C 型肝炎ウイルス（HCV）が排除された後に肝細胞癌（HCC）を発症する報告が散見されている。

そこで、病院受診群において C 型慢性肝疾患に対してガイドラインに従った DAAs 治療後の HCC 発症について実態調査を行った。

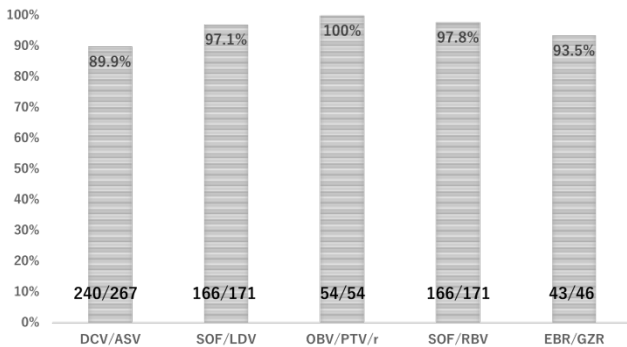
### B. 研究方法

2014 年 9 月～2017 年 9 月の間に当院および福山市民病院を受診し、DAAs 治療終了後 1 年以上経過観察された C 型肝炎患者および代償性肝硬変患者 626 例を対象とし、HCC 発症の有無を確認し、HCC 発症リスク因子について検討した。

### C. 研究結果

抗ウイルス治療薬としてはダゲラタスビル（DCV）/アスナプレビル（ASV）、ソフォスブビル/レディパスビル（SOF/LDV）、ソフォスブビル（SOF）/リバビリン（RBV）、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル（OBV/PTV/r）、グレカプレビル/ピブレンタスビル（EBV/GZR）を使用した。各 DAAs 種類別の持続抗ウイルス効果（SVR 率）を図 1 に示す。DAAs

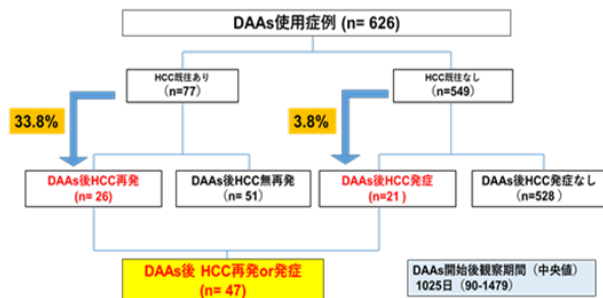
治療開始後の観察期間中央値は 1025 日（90-1479 日）であった。



【図 1】 DAAs 治療による SVR 率

図 2 に示すように、DAAs 治療を行った 626 例中、HCC 既往を有する症例は 77 例で、そのうち 26 例が DAAs 投与後に HCC の再発を認めた（3 年累積 HCC 再発率；33.8%）

一方で、HCC 既往のない症例は 549 例であり、そのうち 21 例が HCC を発症した（3 年累積 HCC 発症率；3.8%）。



【図 2】 HCC 既往歴、および DAAs 治療後の HCC 発症の有無の内訳

全 626 症例において、年齢中央値 71 歳（26-97 歳）、男性 274 例、女性 352 例、genotype 1:274 例 genotype 2:352 例、肝硬変 161 例、IFN 治療歴あり 221 例、糖尿病あり 142 例、SVR 達成率 96.6%（605 例/626 例）であった。

HCC 既往を有する症例群は、既往がない症例群と比較して高齢者、男性、線維化進行症例、糖尿病合併が有意に多かった。（表 1）

【表 1】 全患者背景因子の解析

characteristics	全症例 (n= 626)	HCC既往あり (n= 77)	HCC既往なし (n=549)	p-value
Age (yo)	71 (26-97)	74 (40-92)	70 (26-97)	0.0047
Sex (M/F)	274 / 352	43 / 34	231 / 318	<0.0001
Genotype (1/2)	496 / 130	69 / 8	427 / 122	0.016
AST (IU/L)	40 (8-298)	50 (17-211)	39 (8-298)	0.001
ALT (IU/L)	36 (6-346)	37 (8-151)	36 (6-346)	0.628
Alb (g/dL)	4.1 (2.4-5.2)	3.8 (2.4-4.7)	4.1 (2.7-5.2)	<0.0001
T-Bil (mg/dL)	0.6 (0.2-3)	0.7 (0.3-2.5)	0.6 (0.2-3)	0.004
γ-GTP (IU/L)	31 (9-347)	34 (10-261)	31 (9-347)	0.628
ALP (IU/L)	270.5 (60-900)	302 (131-713)	266 (60-900)	0.001
PLT (× 10 <sup>4</sup> /mL)	14.55 (2.7-36)	10.8 (3.6-33.7)	15.2 (2.7-36)	<0.0001
PT (%)	93 (37-154.5)	86.4 (49.5-116)	94 (37-154.5)	0.015
HCV-RNA (Log IU/mL)	6.2 (1.7-7.6)	6.2 (2.4-7.6)	6.2 (1.7-7.5)	0.903
AFP (ng/mL)	5 (2-203)	8.2 (2-197.4)	4.6 (2-203)	0.001
PIVKA-II (mAU/ml)	19 (4-1568)	20 (9-219)	19 (4-1568)	0.240
FIB-4 Index	3.21 (0.49-19.6)	5.67 (1.04-19.6)	2.97 (0.49-19.2)	<0.0001
MZBPGi	1.89 (0.25-8.36)	5.14 (4.11-8.36)	1.73 (0.25-6.34)	0.043
Cirrhosis diagnosis (+/-)	161 / 465	45 / 32	116 / 433	<0.0001
IFN 治療歴 (+/-)	221 / 405	29 / 48	192 / 357	0.703
DM (+/-)	142 / 484	31 / 46	111 / 438	0.001
SVR (+/-)	605 / 21	73 / 4	532 / 17	0.312
HCC治療歴 (+/-)	77 / 549	77 / 0	0 / 549	-

### 《全症例における DAAs 治療後 HCC リスク因子の検討》

全 626 例に対して、二項ロジスティック解析を用いて HCC 発症リスク因子の解析を行った。単変量解析ではアルブミン低値、ALP 高値、血小板低値、AFP 高値、Fib-4 index 高値、肝硬変症例、SVR 非達成、HCC 治療歴ありがリスク因子として抽出され、多変量解析では治療前 AFP 高値、SVR 非達成、HCC 治療歴有りがリスク因子として抽出された。（表 2）

【表 2】 全症例 (n=626) における DAAs 治療後 HCC 発症危険因子の解析（二項ロジスティック解析）

characteristics	ODDs ratio (95% CI)	Univariate Analysis		Multivariate analysis	
		p-value	ODDs ratio (95% CI)	p-value	
Alb (<4.1)	5.10 (2.42-10.8)	<0.001			
ALP (>400)	4.71 (2.46-9.02)	0.001			
PLT (<14.5)	5.43 (2.49-11.8)	<0.001			
AFP (>5)	9.98 (4.17-23.9)	<0.001	10.9 (0.295-1.298)	0.001	
FIB-4 index (>3.21)	6.41 (2.82-14.5)	<0.001			
Cirrhosis diagnosis (+/-)	6.04 (3.27-11.3)	<0.001			
SVR (+/-)	4.19 (1.46-11.9)	0.016	5.02 (0.108-1.472)	0.018	
HCC治療歴 (+/-)	12.8 (6.73-24.4)	<0.001	30.8 (0.667-1.397)	0.0001	

### 《HCC 既往を有する症例における DAAs 治療後 HCC 再発に関する検討》

DAAs 開始前の HCC 既往を有する 77 症例を対象とし、DAAs 治療後の HCC 再発リスク因子について二項ロジスティック解析を行った。単変量解析では AFP 高値、過去 HCC 治療法が経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法 (TACE) であること、過去の HCC 治療歴が 2 回以上あること、HCC 最終治療から DAAs 導入までの期間が 1 年以内であることがリスク因子と

して抽出された。多変量解析では、過去 HCC 治療方法が TACE であること、過去の HCC 治療歴が 2 回以上であること、HCC 最終治療から DAAs 導入までの期間が 1 年以内であることがリスク因子として抽出された。(表 3)

**【表 3】 HCC 既往を有する症例 (n=77) における DAAs 治療後 HCC 再発リスク因子の解析 (二項ロジスティック解析)**

characteristics	ODDs ratio (95% CI)	Univariate Analysis		Multivariate analysis	
		p-value	ODDs ratio (95% CI)	p-value	
AFP (>8)	4.43 (1.57-12.5)	0.007			
HCC治療歴 (Op or RFA / TACE)	5.59 (1.97-15.8)	0.0016	3.279 (0.89-12.1)	0.042	
過去HCC治療回数 (1回 / 2回以上)	8.57 (2.81-26.1)	0.0001	5.799 (1.48-22.3)	0.009	
HCC最終治療～DAAs開始期間 (1年以内 / 1年以上)	7.17 (2.48-20.8)	0.0002	5.428 (1.49-22.3)	0.006	

**「HCC 既往のない症例における DAAs 治療後 HCC 再発に関する検討」**

DAAs 治療前に HCC 既往のない 549 症例を対象とし、DAAs 後の HCC 発症に関する因子について二項ロジスティック解析を行った。単変量解析では、アルブミン低値、ALP 高値、血小板低値、AFP 高値、Fib-4 index 高値、肝硬変症例がリスク因子として抽出された。

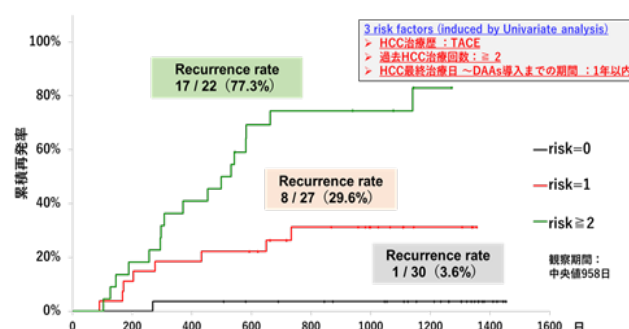
多変量解析では、DAAs 治療前の AFP 高値がリスク因子として抽出された。(表 4)

**【表 4】 HCC 既往のない症例 (n=549) における DAAs 治療後 HCC 発症リスク因子の解析 (二項ロジスティック解析)**

characteristics	ODDs ratio (95% CI)	Univariate Analysis		Multivariate analysis	
		p-value	ODDs ratio (95% CI)	p-value	
Alb (<4.1)	5.68 (1.89-17.1)	<0.001			
ALP (>400)	3.38 (1.22-9.34)	0.015			
PLT (<15)	3.70 (1.33-10.23)	0.012			
AFP (>5.0)	9.3 (2.7-31.9)	<0.001	4.68 (1.39-21.6)	0.0113	
FIB-4 index (>2.97)	6.42 (1.87-22.1)	<0.001			
Cirrhosis diagnosis (+/-)	5.44 (2.23-13.2)	<0.001			

**「HCC 既往を有する症例における DAAs 治療後累積再発率の検討」**

HCC 既往を有する症例における HCC 再発リスク因子として二項ロジスティック解析 (多変量解析) (表 3) で抽出された 3 項目である、①過去の HCC 治療方法が TACE、②過去の HCC 治療回数が 2 回以上、③ HCC 最終治療から DAAs 導入までの期間が 1 年以内をそれぞれ 1 ポイントとし、リスク因子点数を加算し、3 年累積 HCC 発症率について Kaplan-Meier 法を用いて層別化した。リスク因子 0 点群における 3 年再発率は 3.6% (1 例/30 例)、1 点群における 3 年再発率は 29.6% (8 例/27 例)、2 点群における 3 年再発率は 77.3% (17 例/22 例) であった。(図 3)



**【図 3】 HCC 既往を有する症例における DAAs 治療後累積再発率の層別化解析 (Kaplan・マイヤー法)**

**D. 考察**

DAAs 治療後の HCC 発症リスク因子として、DAAs 開始時の AFP 高値、HCC 既往があることに加え、DAAs により SVR が得られなかったことが HCC 発症のリスク因子として抽出された。つまり DAAs 使用によりウイルスを排除することが HCC 発症のリスクを低下させることが示唆された。

DAAs 治療前に HCC 既往を有する症例は HCC 再発率が高いが、その中でも HCC 治療法 (TACE)、HCC 治療回数、HCC 治療後からの DAAs 開始までの期間が HCC 再発のリスク因子として抽出され、それらを点数化し累積再発率を層別化することが可能であった。

また、DAAs 開始前に HCC 既往がない症例においては、特に DAAs 開始時の AFP 高値症例においては DAAs 後 HCC 再発に注意が必要である。

## E. 結論

C型慢性肝疾患に対してDAAが使用可能となり、安全で高い抗ウイルス効果が得られるようになった。しかしながら今回の検討において、病院受診群においてガイドラインに従ったDAA治療後においても、一定の確率でHCC発症を認める症例が認められた。これらの症例に対するHCCの早期発見を見逃さないためにも、やはりDAA治療後SVRが達成された症例に対する厳重な画像followの必要性が再認識された。

その中でも、DAA開始前にHCC既往がない症例においては、特にDAA開始時のAFP高値症例においてはDAA治療後のHCC発生に注意が必要である。一方で、HCC治療歴を有する症例においては、過去のHCCの治療方法、HCC治療回数、HCC最終治療からDAA導入までの期間がHCC再発に関連しており、HCV排除後も厳重な画像検査を中心とした経過観察が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Hino K, Nishina S, Sasaki K, Hara Y. Mitochondrial damage and iron metabolic dysregulation in hepatitis C virus infection. *Free Radic Biol Med* 2018 (in press).
2. Nishina S, Yamauchi A, Kawaguchi T, Kaku K, Goto M, Sasaki K, Hara Y, Tomiyama Y, Kuribayashi F, Torimura T, Hino K. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors reduce hepatocellular carcinoma by activating lymphocyte chemotaxis in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018 (in press).
3. Nishida N, Sugiyama M, Sawai H, Nishina S, Sakai A, Ohashi J, Khor SS, Kakisaka K, Tsuchiura T, Hino K, Sumazaki R, Takikawa Y, Murata K, Kanda T, Yokosuka O, Tokunaga K, Mizokami M. Key HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and role of the BTNL2 gene for response to a hepatitis B vaccine. *Hepatology* 68:848-858; 2018.
4. Kawanaka M, Tomiyama Y, Hyogo H, Koda M, Shima T, Tobita H, Hiramatsu A, Nishino K, Okamoto T, Sato S, Hara Y, Nishina S, Kawamoto H, Chayama K, Okanoue T, Hino K. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts the development of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Res* 48:521-528; 2018.

5. Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, Aikata H, Nagano H, Hatano E, Sasaki Y, Hino K, Kumada T, Yamamoto K, Imai Y, Iwadou S, Ogawa C, Okusaka T, Kanai F, Akazawa K, Yoshimura KI, Johnson P, Arai Y, Silius study group. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3:424-432; 2018.
6. Masugi Y, Abe T, Tsujikawa H, Effendi K, Hashiguchi A, Abe M, Imai Y, Hino K, Hige S, Kawanaka M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Sakamoto M. Quantitative assessment of liver fibrosis reveals a nonlinear association with fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Commun* 2:58-68; 2018.
7. Sawai H, Nishida N, Khor SS, Honda M, Sugiyama M, Baba N, Yamada K, Sawada N, Tsugane S, Koike K, Kondo Y, Yatsushashi H, Nagaoka S, Taketomi A, Fukai K, Kurosaki M, Izumi N, Kang JH, Murata K, Hino K, Nishina S, Matsumoto A, Tanaka E, Sakamoto N, Ogawa K, Yamamoto K, Tamori A, Yokosuka O, Kanda T, Sakaida I, Itoh Y, Eguchi Y, Oeda S, Mochida S, Yuen MF, Seto WK, Poovorawan Y, Posuwan Y, Mizokami M, Tokunaga K. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 8:7958; 2018.

### 学会発表

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし