

## ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の岐阜県の現況および C型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡

研究分担者 杉原潤一 岐阜県総合医療センター副院長

### 研究要旨

B型肝炎は核酸アナログ製剤によるウイルス量の制御、C型肝炎はインターフェロンフリー治療によるウイルス排除により、その治療成績は飛躍的に向上してきている。とくにC型肝炎に対するインターフェロンフリー治療は、インターフェロン治療が主体であった時期に比較すると現在までに約2.1倍のペースで治療導入されてきている。そしてC型肝炎の治療成績（ウイルス排除率：SVR率）は飛躍的に向上してきているが、抗ウイルス治療（インターフェロン治療およびインターフェロンフリー治療）後の肝細胞癌発生を含めた病態（肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカーの推移など）の経過について追跡検討した。

### A. 研究目的

ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の進歩、とくにC型肝炎ではインターフェロンフリー治療の登場により、その治療成績は飛躍的に向上してきている。そこで抗ウイルス治療成績が飛躍的に向上してきたC型肝炎について、抗ウイルス治療（インターフェロン治療およびインターフェロンフリー治療）後における肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカーなどの推移や肝細胞癌発生状況をはじめとした病態の経過を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

現在までのC型肝炎に対して抗ウイルス治療を導入した症例は、ペグインターフェロン単独治療

が58例、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療が328例、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA(テラプレビル/シメプレビル)3剤併用治療が71例、インターフェロンフリー治療が428例である。これらの抗ウイルス治療症例のうちで、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療304例、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA(テラプレビル/シメプレビル)3剤併用治療71例、インターフェロンフリー治療348例（ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療112例、ソフォスブビル+リバビリン併用治療111例、ソフォスブビル+レディパスビル併用

療法55例、オムビタスビル+パリタプレビル併用療法70例）を対象として、1)肝線維化マーカー（ヒアルロン酸値、IV型コラーゲン値、M2BPGi値、Fib4 index、APRI）の推移、2)腹部超音波検査における肝硬度の推移、3)腫瘍マーカー（AFP値、PIVKA II値）の推移（治療前、治療終了12カ月後および24カ月後）、4)肝細胞癌の発生状況などについて検討した。

### C. 研究結果

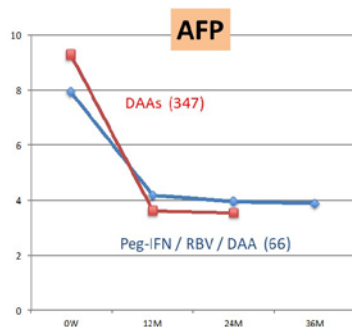
#### 1. ペグインターフェロン+リバビリン併用治療例における肝細胞癌の発生状況

ペグインターフェロン+リバビリン併用治療が施行された304例（平均年齢63.8歳、男性149例、女性155例、観察期間1~7年）においては、9例（3.0%）に肝細胞癌の発生（治療終了から平均32.4カ月後：2~86カ月後）がみられた。SVR例（201例）では4例（2.0%）に発癌がみられたが、非SVR例（103例）では5例（4.9%）に発癌がみられ、非SVR例では有意な差でないものの肝発癌率が高率であった。肝発癌に関与している因子は、治療開始時の年齢、肝生検所見（A因子、F因子）、血清アルブミン濃度、血小板数、AFP値、さらに治療終了時における血清アルブミン濃度やAST値、ALT値であった。

2. ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における各種検査値の推移と肝細胞癌の発生状況

ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル併用治療 47 例、ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル併用治療例 24 例の合計 71 例が対象で、男性 37 例、女性 34 例であり、平均年齢は 64.1 歳である。ウイルス陰性化率はテラプレビル群 87.2% (41/47)、シメプレビル群 79.2% (19/24)、両治療群合計では 84.5% (60/71) であった。治療前および治療終了 12 カ月後、24 カ月後の平均値の変動をみると、ALT 値 (IU/L) は 43→20→19 と正常化し、血小板数 ( $\times 10/\mu\text{L}$ ) は 14.6→16.9→18.1、血清アルブミン濃度 (g/dl) は 4.1→4.4→4.4、プロトロンビン時間 (%) は 82 →90→90 と増加傾向となり、また肝線維化マーカーである Fib 4 index は 3.38→2.94→2.59、腫瘍マーカーである AFP 濃度 (ng/ml) は 7.9→4.2→4.0 と低下傾向を示した (図 1)。一方、初発肝細胞癌の発生率は治療終了 3 年後で 3.3%、5 年後で 7.0% であった (図 4)。さらに背景にある慢性肝疾患の病期別に初発肝細胞癌の発生率を比較検討すると、慢性肝炎例では治療終了 3 年後で 0%、5 年後で 2.4% であったのに比して、肝硬変症例では治療終了 3 年後で 14.4%、5 年後で 22.2% といずれも有意に高率であった。

図 1 C型肝炎における抗ウイルス治療後の腫瘍マーカーの推移  
岐阜県総合医療センター



3. インターフェロンフリー治療例における各種検査値の推移と肝細胞癌の発生状況

ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療 112 例 (平均年齢 72.0 歳)、ソフォスブビル+レディパスビル併用治療 55 例 (平均年齢 72.0 歳)、オムビタスビル+パリタプレビル併用治療 70 例 (平均年齢 72.5 歳)、ソフォスブビル+リバビリン併用治療 111 例

(平均年齢 67.0 歳)の合計 348 例について検討した。これらの治療症例全体のウイルス陰性化率 (PP) は 98.4% と極めて高率であった。治療前および治療終了 12 カ月後、24 カ月後の平均値の変動をみると、ALT 値 (IU/L) は 52→17→18 と正常化し、血小板数 ( $\times 10/\mu\text{L}$ ) は 16.3→17.4→17.2、血清アルブミン濃度 (g/dl) は 4.1→4.2→4.3、プロトロンビン時間 (%) は 91→93→93 と上昇傾向を示しており、また肝線維化マーカーである Fib 4 index は 3.89→2.99→3.01、M2BPGi は 2.67→1.32→1.29、腫瘍マーカーである AFP 濃度 (ng/ml) は 9.3→3.6→3.5 と低下傾向が認められた (図 1、図 2)。とくに Fib 4 index および AFP 濃度の改善の程度は、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における改善度をやや上回っていた。さらにダクラタスビル+アスナプレビル併用治療例 (111 例) について、腹部超音波検査を用いて測定した肝硬度 (m/sec) の平均値の推移を比較すると、治療前の 1.77 に比して治療終了 12 か月後は 1.48 と有意に低下がみられた (図 3)。一方、初発肝細胞癌の発生率は治療終了 3 年後では 3.4% であり、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における発生率 (3.3%) に比較して全く差がみられていない (図 4)。さらに背景にある慢性肝疾患の病期別に初発肝細胞癌の発生率を比較検討すると、慢性肝炎例では治療終了 3 年後で 1.7% であったのに比して、肝硬変症例では治療終了 3 年後で 14.0% と有意に高率であった。

図 2 C型肝炎における抗ウイルス治療後の肝線維化マーカーの推移  
岐阜県総合医療センター

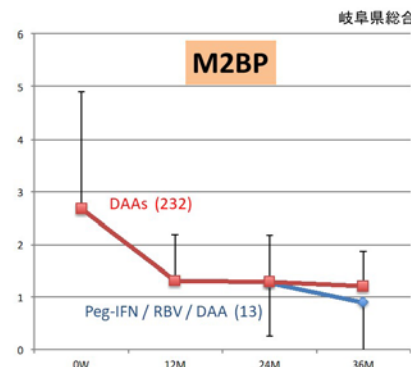


図3 C型肝炎における  
抗ウイルス治療後のUS肝硬度の推移

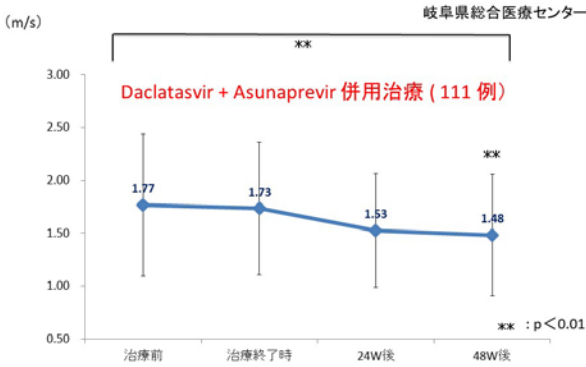
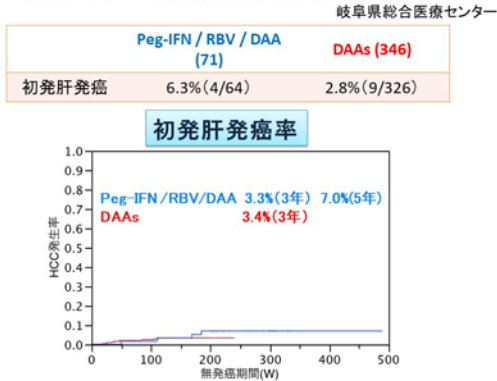


図4 C型肝炎における  
抗ウイルス治療後の初発肝発癌率



#### D. 考察

またC型肝炎における各種抗ウイルス治療後の病態（肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカー、肝癌発生状況など）の追跡を行った。ペグインターフェロン+リバビリン併用治療症例においては、SVR例で2.0%に発癌がみられたが、非SVR例では4.9%に発癌がみられ、非SVR例では有意な差ではないものの高率であった。肝発癌に関与している因子は、治療開始時の年齢、肝生検所見（A因子、F因子）、血清アルブミン濃度、血小板数、AFP値、さらに治療終了時における血清アルブミン濃度やAST値、ALT値であった。次にペグインターフェロン+リバビリン+DAA3剤併用治療例においては、SVR率は84.5%であり、治療前と比較すると治療終了12カ月後、24カ月後の時点において、血小板数と血清アルブミン濃度は有意に増加し、Fib 4 index とAFP濃度は有意に低下した。また治療終了3年後の初発肝細胞癌の発生率は3.3%であった。さらにインターフェロンフリー治療例においては、平均年齢はインターフェロン治療例に比してかなり高齢であるが、SVR率は

98.4%と極めて高率である。治療前と比較すると治療終了後では、血小板数、血清アルブミン濃度およびプロトロンビン時間は有意に増加し、肝線維化マーカーであるFib 4 Index とM2BPGiは有意に低下し、またAFP濃度も有意に低下した。インターフェロンフリー治療例では高齢であるためか治療前のFib 4 index およびAFP濃度は高値であったが、治療終了12カ月後、24カ月後の時点における改善の程度はペグインターフェロン+リバビリン+DAA3剤併用治療例における改善の程度を上回っていた。また腹部超音波検査を用いて測定した肝硬度の平均値においても治療前に比して治療終了12か月後には有意な改善がみられた。このようにインターフェロンフリー治療をはじめとした抗ウイルス治療後には、肝細胞障害の改善とともに、肝線維化も血液マーカーだけでなく肝画像診断においてもしだいに改善していくことが認められ、さらにはAFP濃度も有意に低下を示したことから肝発癌のポテンシャルも低下してきている可能性も示唆された。

また現時点における抗ウイルス治療終了後の初発肝発癌率については、インターフェロンフリー治療例では治療終了3年後の時点で1.8%であり、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3剤併用治療例における治療終了3年後の発癌率（3.3%）と比較すると全く差がみられていない。しかしながらまだ抗ウイルス治療終了後の観察期間が短く症例数も限られているため、今後引き続き各種インターフェロンフリー治療終了例を加えて検討を継続していく必要がある。またSVR例と非SVR例間の初発肝発癌率、および肝細胞癌の既往がある例と既往がない例における肝発癌率についての検討も必要であろう。

#### E. 結論

ペグインターフェロン+リバビリン併用治療症例では、SVR例で2.0%、非SVR例では4.9%に肝発癌がみられ、治療開始時の年齢、肝生検所見、血清アルブミン濃度、血小板数、AFP値、さらに治療終了時の血清アルブミン濃度やAST値、ALT値が肝発癌に関与していた。またペグインターフェロン+リバビリン+DAA3剤併用治療例においては、治療終了12カ月後、24カ月後には血小板数、血清アルブミン濃度、Fib 4 index およびAFP濃度の有意な改善が認められたが、治療終了3年後および5年後の初発肝

細胞癌の発生率はそれぞれ 3.3%、7.0%であった。さらにインターフェロンフリー治療例では、SVR 率が 98.4%と極めて高率で、治療終了 12 カ月後、24 カ月後には、血小板数、血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間、肝線維化マーカーである Fib 4Index と M2BPGi、AFP 濃度は有意に改善した。とくに治療終了後における Fib 4index や AFP 濃度の改善の程度は、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例をやや上回っていた。また腹部超音波検査を用いて測定した肝硬度の平均値も、治療前に比して治療終了 12 か月後には有意な改善が認められている。このようにインターフェロンフリー治療をはじめとした抗ウイルス治療後には、肝細胞障害の改善とともに、肝線維化も血液マーカーだけでなく肝画像診断においてもしだいに改善していくことが認められ、さらには AFP 濃度も有意に低下を示したことから肝発癌のポテンシャルも低下してきている可能性も示唆された。

さらにインターフェロンフリー治療後の初発肝細胞癌の発生率については、治療終了 3 年後の時点で 3.4%であり、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における治療終了 3 年後の時点での発生率 (3.3%) と比較して全く差がみられていない。また背景の慢性肝疾患の病期別に初発肝細胞癌の発生率を比較すると、慢性肝炎例に比して、肝硬変症例では有意に高率であった。しかしながらまだ治療終了後の観察期間が短く症例数も限られているため、今後新たに登場してくる各種インターフェロンフリー治療例も加え、多数例において経過観察を継続していく必要がある。また SVR 例と非 SVR 例間の肝発癌率、および肝細胞癌の既往がある例と既往がない例における肝発癌率についての比較検討も必要であろう。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 文献

- 1) A case of liver hilar tuberculous lymphadenitis complicated by biliary stricture diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration  
Nobuhiro Ando, Keisuke Iwata, Kenji Yamazaki, Shogo Shimizu, Junichi Sugihara, Masaki Katayama, Hitoshi Iwata, Takuji Iwashita,

Masahito Shimizu

Clinical J of Gastroenterology 2018

- 2) 化学療法の経過中に血小板減少を伴う E 型肝炎を発症し、肝炎治療後の Nivolumab 治療により重篤な血小板減少症を併発した進行胃癌の 1 例

清水省吾、山下晃司、杉原潤一、中野達徳、高橋雅春、長嶋茂雄、岡本宏明

肝臓 59 (9) 497 - 500 ; 2018

- 3) 黒色便を契機に診断された胃ランタン沈着症の 1 例

山崎健路、山下晃司、九嶋亮治、岩田仁、中西孝之、永野淳二、安藤暢洋、杉原潤一、清水雅仁。

Gastroenterological Endoscopy 2018 年;60 巻: 215-222.

- 4) 孤発例でありながら、HEV 遺伝子解析により感染源が同一と推測された中部地方発生の E 型肝炎の 3 組 6 症例

中野達徳、岡野 宏、西垣洋一、鈴木祐介、冨田栄一、小林 真、山脇 真、清水省吾、山下晃司、杉原潤一、高橋和明、新井雅裕、高橋雅春、長嶋茂雄、岡本宏明

肝臓 59 (12) 700 - 703 ; 2018

### 2. 学会発表

- 1) 第 104 回日本消化器病学会総会

2018 年 4 月 21 日

C 型肝炎に対する Ombitasvir + Paritaprevir 治療および Elbasvir + Grazoprevir 治療の成績  
杉原潤一、清水省吾、永野淳二、入谷壮一、林完成、山下晃司、小島健太郎、中西孝之、寺倉大志、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、天野和雄

- 2) 第 54 回日本肝臓学会総会

2018 年 6 月 14 日

C 型肝炎 (セロタイプ 1) に対する Interferon free 治療の成績 - 薬剤耐性変異および安全性の面から -

杉原潤一、清水省吾、永野淳二、入谷壮一、山下晃司、吉田泰之、小島健太郎、寺倉大志、安藤暢洋、岩田圭介、天野和雄

- 3) 第 22 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2018)

2018 年 11 月 2 日

C 型肝炎 (セロタイプ 2) に対する Sofosbuvir +

Ribavirin 併用治療の成績および再燃に関連する因子

杉原潤一、清水省吾、永野淳二、入谷壮一、山下晃司、吉田泰之、小島健太郎、安藤暢洋、岩田圭介、天野和雄

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

