

C型肝炎DAA治療後とNAFLDの長期観察に基づく研究

研究分担者 芥田憲夫 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 肝臓内科 医長

研究要旨

C型肝炎DAA治療後とNAFLDからの肝発癌を検討した。C型肝炎IFNフリーレジメンSVR後の新規肝発癌率は年率1.0%であった。C型肝炎高危険群を性別で分けてSVR後肝発癌率を比較すると、IFNフリーレジメンはIFNレジメンと同等の肝発癌抑制効果を示した。IFNフリーレジメンのSVRはnon SVRと比較して肝発癌抑制効果を示した。SVR後肝発癌に寄与する治療前の独立要因としてWFA⁺-M2BPとCore subgroup、治療後24週時点の独立要因としてAFPとWFA⁺-M2BPが抽出された。肝生検NAFLDからの肝疾患関連イベント発生率は4.17/千人年（肝癌3.67, 肝性脳症1.60, 食道胃静脈瘤2.43, 腹水0.80, 黄疸0.40/千人年）であり、肝疾患イベントの中では肝癌が高率であった。肝生検NAFLDからの新規肝発癌率は年率0.4%であり、肝発癌に寄与する独立要因として年齢と肝線維化が抽出された。NAFLDからの肝発癌率は、C型肝炎SVR後発癌における代謝要因のインパクトを考える上での重要な基礎データといえる。

A. 研究目的

直接作用型抗ウイルス剤（DAA）関連療法（IFNレジメン又はIFNフリーレジメン）の登場によりHCVはほぼ排除可能な時代を迎えた。IFNフリーレジメンにIFNレジメンと同様な肝発癌抑制効果が期待できるのか分かっていない。更に、肝発癌高危険群の高齢者や肝硬変に肝発癌抑制効果が期待できるのか不明である。

一方、治療の進歩に伴い近年C型肝炎由来の肝癌は減少傾向となり、脂肪肝を含む非B非C型肝炎が増加傾向にある。即ち、肝癌の原因はウイルスフリー状態からの発癌に移行している。代謝要因が肝発癌に影響することが報告されているが、IFNフリーレジメンで高率にHCVが排除されることから、肝発癌における純粋な代謝要因のインパクトを把握しておくことは、HCV排除後の肝発癌を考える上での重要な基礎データとなる。即ち、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）からの肝発癌を含む肝疾患関連イベントの検討は重要課題といえる。

B. 研究方法

（検討1）虎の門病院でHCV genotype 1bで肝癌既往歴が無い、IFNレジメン又はIFNフリーレジメン施行例におけるSVR例からの新規肝発癌率を比較

する。IFNレジメンはNS3阻害剤/リバビリン/ペグインターフェロン併用24週間治療後にSVRを達成した304例、IFNフリーレジメンはダクラタスビル/アスナプレビル併用24週間治療後にSVRを達成した654例を対象として、IFNレジメンとIFNフリーレジメンの肝発癌抑制効果をレトロスペクティブに検討した。更に、IFNフリーレジメンの治療効果別に肝発癌抑制効果を比較した。

（検討2）虎の門病院でC型肝炎に対してIFNフリーレジメンを導入してSVRを達成した肝癌既往歴のない1,922例を対象に、肝発癌率と肝発癌に寄与する要因を多変量解析でレトロスペクティブに検討した。

（検討3）虎の門病院で肝生検診断されたNAFLDの424例を対象に、肝疾患関連イベントとその他各種イベント（心血管系、悪性疾患、2型糖尿病）の新規発生頻度をレトロスペクティブに検討した。

（倫理面の配慮）

本研究は、虎の門病院研究倫理審査委員会承認された臨床研究である（承認番号1526-H・B）。非介入・非侵襲のレトロスペクティブ研究のため、虎の門病院のホームページにあらかじめ研究の情報を通知・公開し、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法（オプトアウト）をとっている。個人情報

報の取り扱い、臨床データが収集された時点で情報を匿名化し、匿名化後対応表を作成し保管している。

C. 研究結果

(検討 1) 肝癌高危険群の FIB4 index 高値例 (≥ 2.7) を性別で分けて各種レジメンの肝発癌抑制効果を比較した。FIB4 index 高値かつ男性 ($P=0.699$; Log-rank test)、FIB4 index 高値かつ女性 ($P=0.373$; Log-rank test)、いずれの群も IFN レジメンと IFN フリーレジメンの間に肝発癌抑制効果の面で有意差を認めず。IFN フリーレジメンの治療効果別に見た肝発癌率は、non SVR 例と比較して SVR 例は有意差を持って肝発癌率が低いことが確認された ($P=0.007$; Log-rank test)。

(検討 2) SVR 後の肝発癌率は治療終了 1 年後で 1.2%、2 年後 2.0%、3 年後 3.1% で、年率 1.0% の発癌率であった (Kaplan-Meier 法)。肝発癌に寄与する治療前の独立要因として、多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) で WFA⁺-M2BP (≥ 2.5 COI; $P=0.019$) と Core subgroup (G1b Core aa70 Mutant > G2a/2b; $P=0.005$ 、G1b Core aa70 Wild > G2a/2b; $P=0.029$) の 2 因子が抽出された。肝発癌に寄与する治療後 24 週時点の独立要因として、多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) で AFP (≥ 5 $\mu\text{g/l}$; $P=0.021$) と WFA⁺-M2BP (≥ 1.0 COI; $P=0.014$) の 2 因子が抽出された。

(検討 3) 肝生検 NAFLD における肝疾患関連イベント発生率は 4.17/千人年 (肝癌 3.67, 肝性脳症 1.60, 食道胃静脈瘤 2.43, 腹水 0.80, 黄疸 0.40/千人年)、心血管系イベント 5.73/千人年、2 型糖尿病発症率 9.95/千人年、肝癌以外の悪性疾患発生率 8.93/千人年。糖尿病発症は他のイベントよりも高率であった。肝疾患イベントは心血管系と大きな差を認めず、肝疾患イベントの中では肝癌が高率であった。肝生検 NAFLD からの新規肝発癌は 9 例で、累積肝発癌率は、10 年 4%、20 年 4%、30 年 14% であり、年率 0.4% の発癌率であった (Kaplan-Meier 法)。肝発癌に寄与する独立要因として、多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) で年齢 (≥ 70 歳; $P=0.012$) と肝線維化 (Stage 4; $P=0.024$) の 2 因子が抽出された。

D. 考察

IFN フリーレジメンと IFN レジメンの肝発癌抑制効果を比較する検討は十分行われていない。IFN フリーレジメンは副作用が少ない治療のため、肝癌高危険群の高齢者や肝硬変の症例でも HCV 排除に導くことが出来る。逆に、IFN レジメンは副作用が強い治療のため、IFN フリーレジメンと比較して肝癌低危険群の非高齢者や慢性肝炎の症例の頻度が高くなる。IFN フリーレジメンと IFN レジメンの肝発癌抑制効果は、この大きく異なる背景を補正して比較する必要がある。今回、肝癌高危険群を性別で分けて SVR 後肝発癌率を比較すると、IFN フリーレジメンは IFN レジメンと同等の肝発癌抑制効果であることが確認された。更に、IFN フリーレジメンは、肝癌高危険群の高齢者や肝硬変の症例でも肝発癌抑制効果が期待できるのか不明であった。今回、non SVR 例と比較して SVR 例は有意差を持って肝発癌率が低いことが確認された。本検討で、高齢者や肝硬変の症例に IFN フリーレジメンを行うことの有用性が確認された。

IFN フリーレジメン治療前の独立要因として WFA⁺-M2BP と Core subgroup、治療後の独立要因として AFP と WFA⁺-M2BP が抽出された。WFA⁺-M2BP と AFP は肝臓の炎症と線維化を複合的に反映するバイオマーカーとして抽出されたといえる。更に Core subgroup はウイルス排除状態からの肝発癌にもインパクトを与えることを考慮すると、背景肝における悪性度のポテンシャルを示すサロゲートマーカーとしての可能性を示唆する所見が得られたといえる。

SVR 後肝発癌はウイルスフリー状態からの肝発癌である。代謝要因が肝発癌に及ぼすインパクトが近年注目されている。特に、糖尿病に代表されるメタボリックシンドロームに合併する傾向にある NAFLD からの肝発癌は今後の重要課題であり、SVR 後肝発癌を考えるためにも重要である。今回、肝生検 NAFLD からの肝発癌率は年率 0.4% であることが確認された。本検討は、SVR 後肝発癌における代謝要因のインパクトを考える上での重要な基礎データといえる。

E. 結論

(検討 1) C 型肝炎高危険群を性別で分けて SVR 後発癌率を比較すると、IFN フリーレジメンは IFN レジメンと同等の肝発癌抑制効果を示した。更に、IFN フリーレジメンの SVR は肝発癌抑制効果を示した。

(検討 2) C 型肝炎 IFN フリーレジメン SVR 後肝発癌に寄与する要因として、ウイルスと宿主要因のいずれも影響している。

(検討 3) 肝生検 NAFLD における肝疾患関連イベント発生率は心血管系と大きな差は無く、中でも肝発癌の頻度が高かった。肝生検 NAFLD からの肝発癌率は年率 0.4% で、SVR 後肝発癌における NAFLD のインパクトを把握するための基礎データとして重要である。

F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Sezaki H, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Liver fibrosis and body mass index predict hepatocarcinogenesis following eradication of hepatitis C virus RNA by direct-acting antivirals. *Oncology* 2016;91:341-347.
- 2) Ogata F, Kobayashi M, Akuta N, Osawa M, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Suzuki F, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Outcome of all-oral direct-acting antiviral regimens on the rate of development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus genotype 1-related chronic liver disease. *Oncology* 2017;93:92-98.
- 3) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Kobayashi M, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. The complex association of virus- and host-related factors with HCC rate following HCV clearance. *J Clin Microbiol* 2018 Oct 31. [Epub ahead of print]
- 4) Akuta N, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H. Hepatocellular carcinoma is the most common liver-related complication in patients with histopathologically-confirmed NAFLD in Japan. *BMC Gastroenterol* 2018;18:165.

2. 学会発表

- 1) Akuta N, Toyota J, Karino Y, Ikeda F, Ido A, Tanaka K, Takaguchi K, Naganuma A, Tomita E, Chayama K, Fujiyama S, Inada Y, Yoshiji H, Watanabe H, Ishikawa H, Yue SZ, Swenson ES, Kumada H. Improvement in fibrosis parameters following treatment with fixed-dose daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir in Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. The 26th Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Shanghai. China. 2017.
- 2) Akuta N, Kobayashi M, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Suzuki F, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Core aa70 substitution and post-WFA*M2BP are the important predictors of hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by all-oral direct-acting antiviral regimens. The 69th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, CA. USA. 2018.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし

