

- (1) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討
- (2) 病院受診群において、B 型慢性肝疾患に対して「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った核酸アナログ製剤（NA）投与後の肝発癌および長期予後についての実態調査
- (3) 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

(1) 日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」で抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアにおける自然経過観察による長期経過について検討した。その結果、ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められなかった。ただし、高齢者では特に、例え自然経過中に HBV-DNA や HBsAg が陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、それらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考えられた。

(2) 日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った NA 投与後 1 年以上経過観察された B 型慢性肝炎および肝硬変患者に対して、初診時(NA 投与前)および NA 投与開始 1 年後の時点における患者背景因子、肝細胞癌発症の有無および予後等について検討した。その結果、初診時肝硬変であった患者において、NA 投与 1 年経過後も FIB-4 \geq 2.5 の線維化マーカー高値例は最も肝発癌リスクが高いと考えられた。特に肝硬変症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像診断を行うことが重要であると考えられた。肝線維化進展例は、B 型慢性肝疾患に対する NA 投与後の独立した予後予測因子であった。病院受診例（適切な定期 follow がなされた症例群）においては、例え NA 投与後に HCC が発症しても、肝切除術等による局所制御ができれば良好な予後が期待できると考えられた。

(3) 病院受診群において C 型慢性肝疾患に対して治療ガイドラインに従った DAAs（Direct Acting antivirals）治療後の HCC 発症について実態調査を行った。全 626 例中、HCC 既往例は 77 例、非既往例は 549 例であった。HCC 発症率は、HCC 既往例では 33.8%、HCC 非既往例では 3.8%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 AFP 高値、②HCC 既往歴有、③非 SVR 例の 3 因子が抽出された。DAAs 治療前に HCC 既往を有する症例では、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。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、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

(1) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討

非活動性 HBV キャリアに対する自然経過観察による肝線維化進展の有無についての報告は少ないため、日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン」で抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察による長期経過について検討した。

(2) 病院受診群において、B 型慢性肝疾患に対して「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った核酸アナログ製剤 (NA) 投与後の肝発癌および長期予後についての実態調査

現在の B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療対象は、日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じて、HBe 抗原の有無にかかわらず「ALT 31 IU/L 以上かつ HBV-DNA 4 Log copy/mL 以上」である。核酸アナログ製剤 (NA) による B 型慢性肝疾患からの肝発癌予防効果も報告されているが、同剤投与後にも肝発癌を来たす症例も存在する。また、NA 投与後の B 型慢性肝疾患の予後についても不明な点が多い。そこで、病院受診群において B 型慢性肝疾患に対してガイドラインに従った NA 投与後の肝細胞癌 (HCC) 発生状況および長期予後について実態調査を行った。

(3) 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

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止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

(1) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討

近年、肝線維化評価における非侵襲的肝線維化マーカーである FIB-4 {年齢×AST(IU/L) / PLT(109/l)×ALT(IU/l)^{0.5}} , APRI {(AST/AST 基準値上限) / 血小板数 (10⁹/L)} ×100} の有用性が B 型慢性肝炎において報告されている。

2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の間の非侵襲的肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) の変動等について検討した。

(2) 病院受診群において、B 型慢性肝疾患に対して「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った核酸アナログ製剤 (NA) 投与後の肝発癌および長期予後についての実態調査

2006-2016 年の間に当院および福山市民病院を受診し、NA 投与後 1 年以上経過観察された B 型慢性肝炎および肝硬変患者 119 例に対して、初診時 (NA 投与前) および NA 投与開始 1 年後の時点における患者背景因子、全経過期間中における肝細胞癌 (HCC) 発症の有無および予後等について検討した。

(3) 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

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 型慢性肝炎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

(1) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討

追跡経過観察期間の中央値は 5.1 年 (1-11.6 年) であった。年齢中央値 55 歳 (18-81 歳)、男性 45 例 (45%) であり、HBeAg (-) は 96 例 (97%) であった。全症例中、FIB-4, APRI はそれぞれ平均値で 1.44±0.7, 0.34±0.2 であった。

全症例中 95 例 (96%) は、「ALT 31 IU/L 以上かつ HBV-DNA 4 Log copies/mL 以上」という日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」の抗ウイルス治療適応外であった。

全症例において、初診時に対する最終受診日の FIB-4, APRI の変化量はそれぞれ平均値で 0.18 ± 0.5 , 0.00 ± 0.1 であり、肝線維化マーカーは全経過中著変を認めなかった (表 1)。

【表 1】

Factors	初診時	最終受診時	P-value
AST (IU/L)	23.3 ± 9.2	23.6 ± 7.5	0.57
ALT (IU/L)	20.8 ± 8.8	19.4 ± 8.5	0.19
γ-GTP (IU/L)	26.8 ± 26.7	23.3 ± 19.0	0.43
T-Bil (mg/dL)	0.84 ± 1.5	0.72 ± 0.3	0.83
Alb (g/dL)	4.32 ± 0.3	4.30 ± 0.3	0.80
PLT (× 10 ⁴ /μL)	20.9 ± 5.1	21.6 ± 5.4	0.39
AFP (mg/dL)	3.25 ± 2.2	3.17 ± 1.7	0.90
PIVKA II (mAU/dL)	20.6 ± 6.4	18.6 ± 5.3	0.08
FIB-4	1.44 ± 0.7	1.62 ± 0.8	0.09
APRI	0.34 ± 0.16	0.34 ± 0.15	0.95

次に、初診時から最終受診時にかけての変化量を Δとして、ΔFIB-4 増加群 (0.10 以上) / ΔFIB-4 非増加群 (0.10 未満) の 2 群に分けて患者背景因子を比較した。ΔFIB-4 増加群では平均観察期間が高い傾向にあり、AST が有意に高く、PLT が有意に低く、APRI が有意に高かった (表 2)。

さらに、初診時年齢 60 歳以上の群における FIB-4、APRI は 1.99 ± 0.6 , 0.38 ± 0.1 であり、60 歳未満群の 1.11 ± 0.6 , 0.33 ± 0.2 と比べそれぞれ有意に高値を示したが、これらの 2 群間では ΔFIB-4、ΔAPRI の変化量に有意差は認められなかった (表 3)。

【表 2】

Factors	ΔFIB-4 増加群 (0.10以上)	ΔFIB-4 非増加群 (0.10未満)	P-value
症例数 (n)	54	45	-
性別 (男/女)	33/21	24/21	0.44
平均観察期間 (M)	68.7 ± 31.6	57.2 ± 27.1	0.07
初診時 BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.3	23.1 ± 3.2	0.20
ΔAST (IU/L)	3.19 ± 5.2	-3.16 ± 7.9	<0.001
ΔALT (IU/L)	-0.83 ± 7.0	-1.98 ± 10.1	0.58
Δγ-GTP (IU/L)	-1.61 ± 15.3	-5.69 ± 16.8	0.29
ΔT-Bil (mg/dL)	0.04 ± 0.3	-0.32 ± 2.2	0.20
ΔAlb (g/dL)	0.04 ± 0.7	0.20 ± 0.9	0.20
ΔPLT (× 10 ⁴ /μL)	-1.15 ± 3.1	2.78 ± 3.1	<0.001
ΔAPRI	0.06 ± 0.1	-0.08 ± 0.1	<0.001

【表 3】

Factors	60歳以上	60歳未満	P-value
初診時 FIB-4	1.99 ± 0.6	1.11 ± 0.6	<0.01
初診時 APRI	0.38 ± 0.1	0.33 ± 0.2	<0.01
初診時 PLT	19.5 ± 5.3	21.8 ± 4.8	<0.01
最終受診時 FIB-4	2.15 ± 0.7	1.29 ± 0.61	<0.001
最終受診時 APRI	0.37 ± 0.1	0.32 ± 0.2	<0.01
最終受診時 PLT	20.5 ± 4.9	22.1 ± 5.6	0.19
ΔFIB-4	0.16 ± 0.4	0.18 ± 0.5	0.85
ΔAPRI	-0.004 ± 0.2	-0.010 ± 0.2	0.97
ΔPLT	1.00 ± 2.6	0.26 ± 4.3	0.22

最終受診時の HBV-DNA <2.1 Log copies/mL (測定感度以下含む) の 27 例中 12 例 (41%) において FIB-4 ≥2 と高値であった。これら 12 例のうち、HBsAg 未測定 of 4 例を除いた 8 例全例において HBsAg <2000 IU/mL で低値 + 初診時より HBV-DNA 低下していたが、年齢中央値 69 歳 (56 - 86 歳) で高齢者が多かった。

また、最終受診日の HBsAg 高値 (2000IU/mL 以上) / 低値 (2000IU/mL 未満) の 2 群で比較したところ、HBsAg 低値群では最終受診時高齢、AST 高値、FIB-4 高値の症例が有意に多かった (表 4)。

【表 4】

Factors	HBsAg 高値群 (2000IU/mL以上)	HBsAg 低値群 (2000IU/mL未満)	P-value
症例数 (n)	25	29	-
最終時年齢 (歳)	49.3 ± 14.9	55.8 ± 13.2	<0.01
性別 (男/女)	8/17	15/14	0.14
初診時 BMI (kg/m ²)	21.6 ± 2.8	22.7 ± 3.0	0.20
最終時 AST (IU/L)	20.0 ± 4.9	24.2 ± 8.5	0.04
最終時 ALT (IU/L)	16.4 ± 6.5	20.6 ± 9.3	0.12
最終時 γ-GTP (IU/L)	20.5 ± 20.5	25.5 ± 23.1	0.06
最終時 T-Bil (mg/dL)	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.09
最終時 Alb (g/dL)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.3	0.95
最終時 PLT (× 10 ⁴ /μL)	22.5 ± 5.5	21.4 ± 5.2	0.58
最終時 AFP (mg/dL)	3.1 ± 1.3	3.4 ± 2.4	0.66
最終時 FIB-4	1.2 ± 0.7	1.7 ± 0.7	<0.01
FIB-4 ≥2 / <2	2 / 23	9 / 20	0.04
最終時 APRI	0.27 ± 0.1	0.34 ± 0.1	0.05

(2) 病院受診群において、B 型慢性肝疾患に対して「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った核酸アナログ製剤 (NA) 投与後の肝発癌および長期予後についての実態調査

追跡経過観察期間の平均値は 73.3 ヶ月であった。患者背景を表 5 に示す。平均年齢 50.8 歳、男性 66 例 (55%) であり、HBeAg (+) 症例は 55 例 (46%)、肝硬変症例 (LC) は 29 例 (24%) であった。

【表 5】

	初診時 (NA投与前)	NA投与1年後時点
年齢 (歳)	50.8 ± 12.1	-
性別 (男/女)	66/ 53	-
飲酒 (有/無)	14/ 105	-
背景肝 (LC/CH)	29/ 90	-
DM (+/-)	26/ 93	-
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.7	-
AST (IU/dL/ mean±SD)	102.3 ± 168.8	27.4 ± 12.5
ALT IU/dL/ mean±SD)	141.8 ± 310.3	27.1 ± 18.9
γ-GTP (mg/dL/ mean±SD)	79.7 ± 122.7	36.3 ± 36.0
T-Bil (mg/dL/ mean±SD)	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.5
Alb (mg/dL/ mean±SD)	4.1 ± 0.5	4.3 ± 0.4
PLT (× 10 ⁹ /μL/ mean±SD)	17.1 ± 6.1	17.6 ± 6.4
FIB-4 (/ mean±SD)	2.8 ± 2.2	2.0 ± 1.4
APRI (/ mean±SD)	2.0 ± 3.2	0.5 ± 0.4
AFP (mg/dL/ mean±SD)	17.5 ± 50.3	4.4 ± 2.9
HBV-DNA量 (4Log copy/mL以上/未検出)	117/ 3	13/ 96

◀HBV-DNA 陰性化率 (未検出 or <2.1+ LC/mL) ▶

NA 開始 1 年後の HBV-DNA 陰性化率; 47.8 %

・ HBeAg (+) 群のみでの陰性化率; 41.8%,

・ HBeAg (-) 群のみでの陰性化率; 85.9%

NA 開始後～経過期間中の HBV-DNA 陰性化率;

90.8 %

◀HBeAg 陰性化率▶

NA 開始 1 年後の HBeAg 陰性化率; 18.2%

NA 開始後～経過期間中の HBeAg 陰性化率; 43.6%

◀HBsAg 陰性化率 (<0.005 IU/mL) ▶

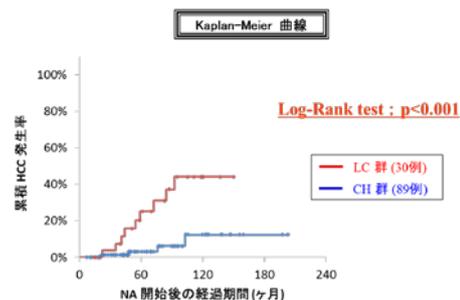
NA 開始後～経過期間中の HBsAg 陰性化率; 0%

◀NA 投与 1 年後以降の肝発癌に関する解析▶

5 年累積 HCC 発生率は 9.8%、10 年累積 HCC 発生率は 22.4%であった。慢性肝炎 (CH) 群と比べ肝硬変 (LC) 群では累積 HCC 発生率が有意に増加していた (p<0.001) (図 1)。NA 投与 1 年後以降の肝発癌関連因子として、「初診時のパラメータ」を用いた二項ロジスティック解析 (多変量解析) において、LC (vs.CH) が肝発癌関連因子であった (表 6)。また、「NA 投与 1 年後経過時のパラメータ」を用いた二項ロジスティック解析 (多変量解析) において、FIB-4≥2.5 の高値が肝発癌関連因子であった (表 7)。

【図 1】

NA 投与後の累積 HCC 発生率 (背景肝別比較)



	CH 群	LC 群
5 年累積発癌率	3.2 %	25.2 %
10 年累積発癌率	12.5 %	44.2 %

【表 6】

NA 投与後 肝発癌関連因子の解析 (初診時)

二項ロジスティック解析	HCC (-) (n=106)	HCC (+) (n=13)	単変量解析 (Pvalue)	多変量解析		
				Hazard ratio	95% CI	P value
観察期間 (ヶ月, mean±SD)	73.6 ± 43.5	111.8 ± 33.8	-			
年齢 (50歳以上/未満)	57/49	9/4	-			
性別 (男/女)	56/50	10/3	0.11			
飲酒 (有/無)	12/94	2/11	-			
背景肝 (LC/CH)	20/86	9/4	<0.001	6.28	1.62 - 24.38	0.008
DM (+/-)	21/85	5/8	0.13			
BMI (≥2以上/未満)	66/33	9/4	-			
HBeAg (+/-)	53/53	2/11	0.03			0.06
AST (25mg/dL以上/未満)	51/55	10/3	0.06			
ALT (25IU/mL以上/未満)	51/55	9/4	0.16			
γ-GTP (30mg/dL以上/未満)	40/66	7/6	-			
T-Bil (0.6mg/dL以上/未満)	56/50	8/5	-			
Alb (4.3mg/dL未満以上)	35/71	6/7	-			
PLT (16 × 10 ⁹ /μL未満以上)	50/56	9/4	0.14			
FIB-4 (2.5以上/未満)	42/64	11/2	0.01			-
APRI (0.5以上/未満)	53/53	11/2	0.01			0.10
AFP (5mg/dL以上/未満)	51/44	7/4	-			

【表 7】

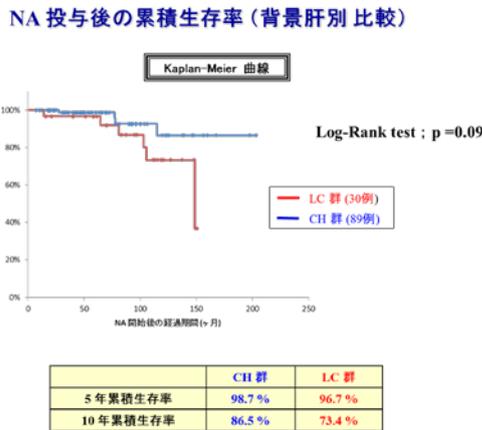
NA 投与後 肝発癌関連因子の解析 (NA投与開始 1 年後時点)

二項ロジスティック解析	HCC (-) (n=106)	HCC (+) (n=13)	単変量解析 (Pvalue)	多変量解析		
				Hazard ratio	95% CI	P value
観察期間 (ヶ月, mean±SD)	73.6 ± 43.5	111.9 ± 33.8	-			
年齢 (50歳以上/未満)	50/46	9/4	-			
性別 (男/女)	56/50	10/3	0.11			
飲酒 (有/無)	12/94	2/11	-			
背景肝 (LC/CH)	20/86	9/4	<0.001			0.09
DM (+/-)	21/85	8/5	0.13			
BMI (≥2以上/未満)	66/33	9/4	-			
HBeAg (+/-)	43/63	2/11	0.10			
AST (25mg/dL以上/未満)	53/53	10/3	0.08			
ALT (25IU/mL以上/未満)	46/60	7/6	-			
γ-GTP (30mg/dL以上/未満)	41/65	8/4	0.07			
T-Bil (0.6mg/dL以上/未満)	64/42	11/1	0.05			
Alb (4.3mg/dL未満以上)	44/62	4/8	-			
PLT (16 × 10 ⁹ /μL未満以上)	41/65	11/2	0.006			-
FIB-4 (2.5以上/未満)	22/84	11/2	<0.001	7.64	1.21 - 48.15	0.03
APRI (0.5以上/未満)	41/65	11/2	0.006			-
AFP (5mg/dL以上/未満)	13/45	6/5	0.04			-

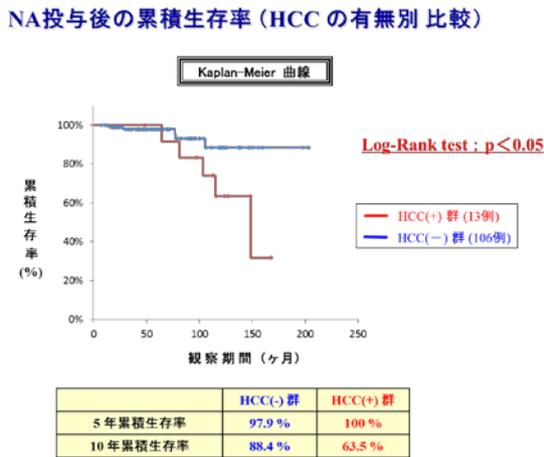
「NA投与後の予後解析」

5年累積生存率は98.2%、10年累積生存率は81.1%であった。CH群と比べLC群では累積生存率の強い低下傾向を認めた(p=0.09)(図2)。HCC(-)群と比べHCC(+)群では累積生存率が有意に低下していた(p<0.05)(図3)。「初診時のパラメータ」を用いたCoxの比例ハザード回帰分析において、APRI高値が予後予測因子であった{年齢(50歳以上)もp=0.08と強い傾向を示した}(表8)。

【図2】



【図3】



【表8】

NA投与後の予後予測因子解析(初診時)

Cox比例ハザードモデル

Variables	Hazard ratio	95% CI	P value
年齢(50以上 vs 未満)	-	-	0.08
NA開始後のHCC(有 vs 無)	-	-	0.14
APRI(1.0以上 vs 未満)	7.64	1.21-48.15	0.02

一方、NA投与後にHCCを発症した13例のうち、経過中に死亡した5例(うちHCCによる癌死3例、肝疾患以外2例)に関しては全例、手術拒否・高齢・肝機能不良・他の進行癌合併等により肝切除術等の局所療法ができなかった症例であった。これら以外の症例は、外科的手術等の適切な局所療法により tumor free での生存が得られている。

(3) 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

抗ウイルス治療薬としてはダグラタスビル(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4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4】DAAs治療薬の種類別でのSVR率

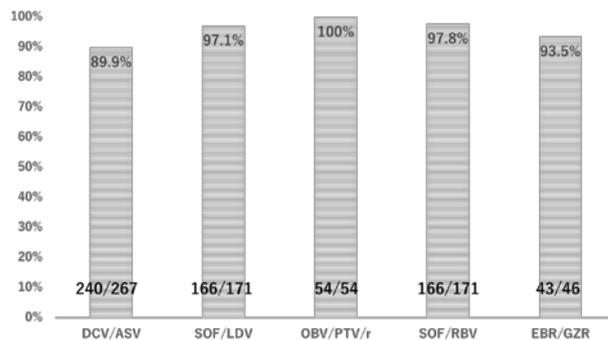
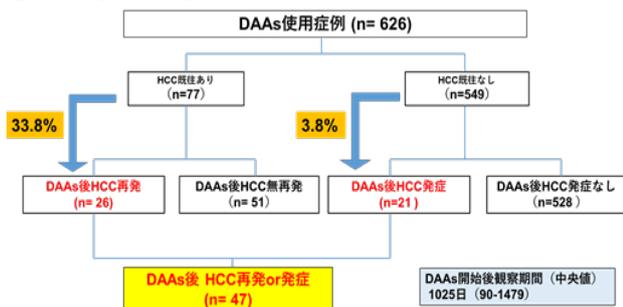


図5に示すように、DAAs治療を行った626例中、HCC既往を有する症例は77例で、そのうち26例がDAAs投与後にHCCの再発を認めた（3年累積HCC再発率；33.8%）

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5】 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、genotype1：274例 genotype2：352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9）

【表9】 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 ⁴ /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
M2BPGI	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治療歴ありがリスク因子として抽出された。（表10）

【表10】 全症例（n=626）におけるDAAs治療後HCC発症危険因子の解析

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11）

【表11】 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

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 (Open 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	5.759 (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 発症に関連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 12)

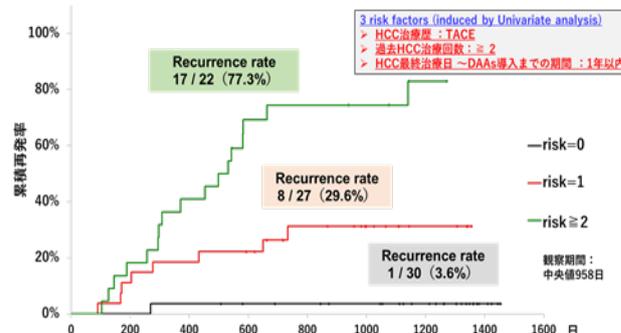
【表 12】 HCC 既往のない症例 (n=549) における DAAs 治療後 HCC 発症リスク因子の解析

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 11) で抽出された 3 項目である、①過去の HCC 治療法が TACE、②過去の HCC 治療回数が 2 回以上、③HCC 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 6)

【図 6】 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-Meier 法)



D. 考察

研究(1)の結果において、日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、FIB-4 や APRI からみた肝線維化の進行は認められないことが分かった。

ただし、高齢者もしくは、自然経過中に HBV-DNA 測定感度以下もしくは HBsAg 低値となった症例において、FIB-4 高値の症例がしばしば存在していることも明らかとなった。そのため、これらの症例に対しては、たとえ HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、線維化進展リスク、ひいては肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導する必要であろうと考えられた。

研究(2)においては「B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者」であり、すなわち NA 投与開始前の HBV-DNA 量が比較的多い患者群であることから、経過観察期間内における HBsAg 陰性化例が認められなかったものと考ええる。HBV-DNA 陰性化もしくは HBeAg 陰性化率に関しては既報の如く比較的良好な成績が得られている。

また、B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者においては、「初診時 LC の患者において、NA 投与 1 年経過後も FIB-4 ≥ 2.5 と線維化マーカー高値の症例は最も肝発癌リスクが高い」と考える。すなわち、特に LC 症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像検査にて HCC スクリーニング

を厳重に行うことが重要であると言えます。

一方、本検討において少数例ながら HCC 発症例に対する解析を行った結果、NA 投与後に HCC が発症しても肝切除術やラジオ波焼灼術(RFA)等による局所制御ができた症例であれば、良好な長期予後が期待できることが示された。

研究(3)においては、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と考えられた。

E. 結論

(1) 日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められない。

ただし、高齢者、もしくは例えば自然経過中に HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、これらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考える。

(2) B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者においては、LC 症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像診断を行うことが重要である。肝線維化進展例は、B 型慢性肝疾患に対する NA 投与後の死亡リスクであった。

また、NA 投与後に HCC が発症しても、肝切除術等による局所制御ができれば良好な予後が期待できる。

(3) C 型慢性肝疾患に対して DAAs 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 DAAs 治療においても、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 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。

その中でも、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 治療後の HCC 再発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 の治療法方法、HCC 治療回数、HCC 最終治療から DAAs 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. *Hepatol 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. *Hepatol 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.
 8. Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, Hino K, Ito K. Assessment of clinical and magnetic resonance imaging features of de novo hypervascular hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Hepatol Res* 47: E152-160; 2017.
 9. Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, Kang JH, Tanaka Y, Shinkai N, Kurosaki M, Enomoto M, Kanda T, Yokosuka O, Yatsushashi H, Nagaoka S, Okuse C, Kagawa T, Mine T, Takaguchi K, Saito S, Hino K, Ikeda F, Sakisaka S, Morihara D, Miyase S, Tsuge M, Chayama K, Hiramatsu N, Suzuki Y, Murata K, Tanaka E. Combinational use of hepatitis B viral antigens predicts responses to nucleos(t)ide analogue/peg-interferon sequential therapy. *J Gastroenterol* 2017 DOI 10.1007/s00535-017-1360-z.
 10. Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K. Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases. *Hepatol Res* 47: 593-597; 2017.
 11. Nakamura M, Nakata K, Matsumoto H, Ohtsuka T, Yoshida K, Tokunaga S, Hino K. Acyl/free carnitine ratio is a risk factor for hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy and total pancreatectomy. *Pancreatol* 17: 135-138; 2017.
 12. Okamoto K, Koda M, Okamoto T, Onoyama T, Miyoshi K, Kishina M, Kato J, Tokunaga S, Sugihara TA, Hara Y, Hino K, Murawaki Y. A Series of microRNA in the Chromosome 14q32.2 Maternally Imprinted Region Related to Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Mouse Model. *PLoS One* 11:e154676; 2016.
 13. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiya T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep* 6:24767; 2016.
 14. Ueno D, Nakashima H, Higashida M, Yoshida K, Hino K, Irei I, Moriya T, Matsumoto H, Hirai T, Nakamura M. Emergent laparoscopic cholecystectomy for acute acalculous cholecystitis revisited. *Surg Today* 46: 309-312; 2016.
 15. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 46: 951-963; 2016.
 16. Matsunami K, Nishida N, Kaneko N, Ikeo K, Toyooka L, Takeuchi H, Matsuura K, Tamori A, Nomura H, Yoshiji H, Imamura M, Masaki N, Hayakawa T, Ide T, Shimada N, Ikeda F, Hino K, Nishiguchi S, Okuse C, Nojiri S, Sawamoto K, Tokunaga K, Joh T, Tanaka Y. Genome-Wide Association Study Identifies ZNF354C Variants Associated with Depression from Interferon-Based Therapy for Chronic Hepatitis C. *PLoS One* 11: e0164418; 2016.
 17. Korenaga M, Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K. Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice. *Liver Int* 35:1303-14;2015
 18. Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Narimatsu H. Association between *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 50:776-84;2015

19. Kawase T, Yasui Y, Nishina S, Hara Y, Yanatori I, Tomiyama Y, Nakashima Y, Yoshida K, Kishi F, Nakamura M, Hino K. Fibroblast activation protein-alpha-expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol* 15:109;2015
20. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Hino K, Tanaka Y, et al. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet* 134:279-89;2015.
21. Nishida N, Ohnishi J, Sugiyama M, Hino K, Mizokami M, et al. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens* 86:406-12;2015
22. Ueno D, Nakashima H, Higashida M, Yoshida K, Hino K, Irei I, Moriya T, Matsumoto H, Hirai T, Nakamura M. Emergent laparoscopic cholecystectomy for acute acalculous cholecystitis revisited. *Surg Today* 2015 doi:10.1007/s00595-015-1173-8

学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特になし