

## C型肝炎 DAAs 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

直接作用型抗ウイルス剤（DAAs）併用療法の登場により HCV はほぼ排除可能な時代を迎えた。治療の進歩に伴い、近年 C 型肝炎は減少傾向となり、脂肪肝を含む非 B 非 C 型肝炎が増加傾向にある。即ち、ウイルスフリー状態からの肝発癌に移行してきたといえる。

検討 1 として、C 型肝炎 IFN フリーレジメンの治療効果別に見た肝発癌率、肝疾患関連死亡率を検討する。実臨床で有用な SVR 後肝発癌リスク因子を多数例で検討した。また、検討 2 として、肝生検で確定診断された非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の長期観察例に基づき生存率や各種イベント発生頻度を検討する。糖尿病発症における NAFLD のインパクトや、糖尿病治療のインパクトを検討した。

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 935-H/B、953-H/B、1526-H/B）

その結果、

- 1) C 型肝炎 DAAs 治療後で SVR を達成すると肝発癌率と肝疾患関連死亡率は減少し、肝発癌リスクが高い肝硬変症例に絞っても同様な結果が得られることが確認された。
- 2) 肝硬変症例における肝発癌リスク因子として治療終了後の肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標となることが示された。

検討 1 からは、C 型肝炎 IFN フリーレジメンの SVR 例では肝発癌率と肝疾患関連死亡率が低下した。SVR 後肝発癌リスク因子として肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標であることが明らかとなった。

- 3) 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 3.67/千人年）、心血管系イベント 5.73/千人年、2 型糖尿病発生率 9.95/千人年。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。累積生存率は、10 年 91%、20 年 91%、30 年 91%であり、FIB-4 index は生存に寄与する予測因子として有用であった。
- 4) 死亡例では肝疾患関連イベントが最も生命予後に影響していた。SGLT2 阻害薬の肝組織改善効果の検討では、全例が肝細胞脂肪化と NAFLD activity score が改善し、肝線維化も 30%で改善が確認され、本薬剤の長期肝発癌抑制効果を示唆する所見が得られた。

検討 2 からは、肝生検 NAFLD における肝疾患イベントの発生頻度は心血管系とほぼ同等で、糖尿病の発症も高率であった。SGLT2 阻害剤は糖尿病合併 NAFLD の肝組織改善を目指した食事・運動療法以外の内科的な一選択肢として期待されることが明らかとなった。

## A. 研究目的

直接作用型抗ウイルス剤（DAAs）併用療法（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。治療の進歩に伴い、近年 C 型肝炎は減少傾向となり、脂肪肝を含む非 B 非 C 型肝炎が増加傾向にある。即ち、ウイルスフリー状態からの肝発癌に移行してきたといえる。

検討 1 として、C 型肝炎 IFN フリーレジメンの治療効果別に見た肝発癌率、肝疾患関連死亡率を検討する。実臨床で有用な SVR 後肝発癌リスク因子を多数例で検討する。

検討 2 として、肝生検で確定診断された非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の長期観察例に基づき生存率や各種イベント発生頻度を検討する。糖尿病発症における NAFLD のインパクトや、糖尿病治療のインパクトを検討する。

## B. 研究方法

（検討 1）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 Sustained virological response（SVR; 治療終了後 12 週経過時点の HCV RNA 陰性状態）を達成した肝癌既往歴のない 2,476 例を対象に、肝発癌率、肝疾患関連死亡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 2）虎の門病院で肝生検で確定診断された NAFLD 441 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、生存率、死因をレトロスペクティブに検討した。更に糖尿病合併 NAFLD の 10 例を対象に、腎臓での再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進作用を示す SGLT2 阻害薬 24 週間投与の肝組織改善へのインパクト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で承認された臨床研究である（承認番号 935-H/B、953-H/B、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）2,476 例の全対象で評価した肝発癌率は SVR 例 1.0%/年、non SVR 例 3.6%/年（Log-rank test,  $P<0.001$ ）。FIB4 index 3.25 以上の肝硬変 902 症例で評価した肝発癌率は SVR 例 2.0%/年、non SVR 例 5.2%/年（Log-rank test,  $P<0.001$ ）。全対象で評価した肝疾患関連死亡率は SVR 例 0.0%/年、non SVR 例 2.0%/年（Log-rank test,  $P<0.001$ ）。肝硬変症例で評価した肝疾患関連死亡率は SVR 例 0.1%/年、non SVR 例 2.8%/年（Log-rank test,  $P<0.001$ ）。

IFN フリーレジメンで SVR を達成すると肝発癌率と肝疾患関連死亡率は減少し、肝発癌リスクが高い肝硬変症例に絞っても同様な結果が得られることが確認された。肝硬変症例で肝発癌に寄与する治療終了後の独立要因として、多変量解析（Cox 比例ハザードモデル）で肝硬度（ $\geq 8.0$  kPa;  $P=0.016$ ）と AFP（ $\geq 5$   $\mu\text{g/l}$ ;  $P=0.077$ ）の 2 因子が抽出された。IFN フリーレジメン SVR 例からの肝発癌リスク因子として治療終了後の肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標となることが示された。

（検討 2）肝疾患関連イベント発生率 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 型糖尿病発生率 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。累積生存率は、10 年 91%、20 年 91%、30 年 91%であった

（Kaplan-Meier 法）。FIB-4 index から生存率を評価すると、1.30 未満、1.30-2.66、2.67 以上の 3 群で値が高くなる程、生存率が低下することが確認された（Log-rank test,  $P<0.001$ ）。死亡例 21 例の内訳は、肝癌 9 例、肝不全 4 例、心血管系 2 例、他臓器悪性疾患 4 例、その他 2 例であり、肝疾患関連イベントが最も生命予後に影響していた。SGLT2 阻害薬の肝組織改善効果を検討した 10 例では、24 週経過時点で全例が肝細胞脂肪化と炎症を反映する NAFLD activity score が改善し、肝線維化は 3 例（30%）で改善した。

## D. 考察

多数例に基く IFN フリーレジメン SVR 後の肝発癌と肝疾患関連死亡率に関する詳細な検討は行われていない。今回、IFN フリーレジメンの SVR 例では、IFN レジメンと同様に肝発癌率と肝疾患関連死亡率は減少し、肝発癌リスクが高い肝硬変症例に絞っても同様な結果が得られることが確認された。更に、実臨床で有用な肝発癌予測マーカーは非侵襲的かつ IFN フリー治療後の検査であることが期待される。今回、治療後の肝硬度と AFP が背景肝における悪性度のポテンシャルを示す実臨床で有用な指標であることが確認された。

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 3.67/千人年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。肝線維化が進行した NAFLD は肝発癌のリスクが高い状態と言える。SGLT2 阻害薬の肝組織改善効果を検討した本研究では肝線維化も 30%改善することが確認され、本薬剤の長期肝発癌抑制効果を示唆する所見が得られた。

## E. 結論

(検討 1) C 型肝炎 IFN フリーレジメンの SVR 例では肝発癌率と肝疾患関連死亡率が低下した。SVR 後肝発癌リスク因子として肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標であることが確認された。

(検討 2) 肝生検 NAFLD における肝疾患イベントの発生頻度は心血管系とほぼ同等で、糖尿病の発症も高率であった。SGLT2 阻害剤は糖尿病合併 NAFLD の肝組織改善を目指した食事・運動療法以外の内科的な一選択肢として期待される。

## 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](#), Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H. Circulating MicroRNA-122 and Fibrosis Stage Predict Mortality of Japanese Patients With Histopathologically Confirmed NAFLD. *Hepatol Commun* 2019;4:66-76.
- 2) [Akuta N](#), Kawamura Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictors of Insulin Secretion in Japanese Patients with Histopathologically-confirmed Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med*. 2019 Sep 18. [Epub ahead of print].
- 3) [Akuta N](#), Kawamura Y, Watanabe C, Nishimura A, Okubo M, Mori Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2019;49:531-539.
- 4) [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. Complex Association of Virus- and Host-Related Factors with Hepatocellular Carcinoma Rate following Hepatitis C Virus Clearance. *J Clin Microbiol* 2019;57(1).
- 5) [芥田憲夫](#), [川村祐介](#), [荒瀬康司](#), [斎藤聡](#), [藤山俊一郎](#), [瀬崎ひとみ](#), [保坂哲也](#), [小林正宏](#), [小林万利子](#), [池田健次](#), [熊田博光](#), [鈴木文孝](#), [鈴木義之](#). SGLT2 阻害薬が糖尿病合併非アルコール性脂肪性肝炎に及ぼす長期組織学的インパクト—治療導入 3 年目の肝組織評価が可能であった 3 例—。 *肝臓* 2020;61:24-27.

### 2. 学会発表

- 1) [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. Complex association of virus- and host-related factors with treatment resistance to DAAs regimens and HCC following HCV eradication. The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA, USA. 2019.

## 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。

