

## C型肝炎ウイルス排除後肝細胞癌発生予測最適モデルの作成を目指した画像所見の導入

研究分担者 豊田秀徳 大垣市民病院 消化器内科 部長

### 研究要旨

C型肝炎ウイルス排除（SVR 症例）においては、SVR 後の肝細胞癌（HCC）発生のリスクを鑑みわが国ではほぼ全例に定期的な通院・HCC サーベイランスの継続が推奨されている。一方増加する SVR 症例に対するより効率的な HCC サーベイランスを目的とした SVR 症例の HCC 発生リスク評価の重要性が増している。現在までに患者背景や採血データを用いたさまざまな HCC 発生リスクの予測モデルが報告されており、今回多施設共同研究の大規模データを用いてこれらいくつかのリスクモデルの SVR 後 HCC 発生のリスク予測能を評価したが、高齢者が多く、サーベイランスがしっかりなされているわが国の SVR 集団においては、いずれのモデルにおいてもリスクの層別化の指標となる C-index は 0.7 未満となり、高い予測能を示さなかった。一方、患者背景・採血データに加えて MRI 画像所見を導入した新しいリスクモデルを作成したところ、C-index は 0.726 まで上昇した。画像検査へのアクセスのよいわが国においては、患者背景・採血データと画像所見を組み合わせた SVR 後 HCC 発生リスク評価がより有用である可能性が考えられた。

### 共同研究者

安田 諭 大垣市民病院消化器内科 医長  
多田俊史 姫路赤十字病院内科 医長

### A. 研究目的

C 型慢性肝炎症例においては、直接作動型抗ウイルス薬（DAAs）の臨床使用により、ほぼ全例で C 型肝炎ウイルス（HCV）の排除（SVR）が可能となった。一方で、SVR 症例の急激な増加にともない、SVR 後に発生する肝細胞癌（HCC）が増加しており、わが国においても SVR 後症例に対して HCC のサーベイランスを行うことが推奨されている。しかしながら、増加する SVR 症例に対して全例に同じサーベイランスを行うのは医療経済上も適切ではなく、SVR 症例個々における SVR 後 HCC の発生リスクを評価し、リスクに応じたサーベイランスを行うことが望ましい。

現在までに慢性肝疾患症例や SVR 症例における HCC 発生の様々なリスクモデルが提唱されているが、わが国の SVR 症例においてどのモデルが最も適しているかは不明である。わが国の SVR 症例の特徴として、高齢者が多く HCC の発生リスクの高い症例が多

いこと、国民皆保険により多くの症例でしっかりとしたサーベイランスが可能でありまた実践されていることがあげられる。これらの SVR 症例における、主に採血データに基づいた各種 HCC 発生リスクモデルを評価した。さらに採血データに画像所見を加味した新しいリスクモデルの有用性を評価した。

### B. 研究方法

①SVR 後 HCC 発生のリスク評価における各種 HCC 発生リスクモデルの検証

多施設共同研究（旭中央病院、愛媛県立中央病院、大垣市民病院、おたかの森病院、香川県立中央病院、北里大学病院、キッコーマン総合病院、国立病院機構九州医療センター、済生会新潟病院、新松戸中央総合病院、聖マリアンナ医科大学病院、千葉徳洲会病院、手稲溪仁会病院、名古屋私立大学病院、日本医科大学病院、日本医科大学千葉北総病院、姫路赤十字病院、双和病院、横浜市立大学市民医療センター）により、各施設で DAA 治療により SVR を確認された HCC の既往のない C 型慢性肝炎・肝硬変症例 6048 例において、既報の 6 つの HCC 発生リスクモデル（aMAP score・FIB-4 index・Tahata model・

GAF4 model・GES score・ADRES score) についてそれぞれ DAA 治療前・治療終了後 12 週 (SVR12)・治療終了後 24 週 (SVR24) のデータからリスクを計算してリスク群を決定し、その後の HCC 発生頻度からリスク層別能を評価した。

## ②画像所見を加味した新しい SVR 後 HCC 発生リスクモデルの評価

大垣市民病院で SVR 達成後、通院継続をしていた 449 例において、DAA 治療前の根治 HCC 既往・Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) 肝細胞相における非濃染結節の有無・FIB-4 index 値を組み合わせた SVR 後 HCC の発生リスクモデルを構築し、そのリスク層別能を評価した。

## C. 研究結果

### ①SVR 後 HCC 発生リスク評価における各種 HCC 発生リスクモデルの検証

SVR 症例 6048 例の患者背景は表 1 に示す通りであった。これら症例の SVR 後 follow-up (中央値 4.0 年・IQR2.1-5.0 年) において、332 例 (5.5%) に SVR 後 HCC が発生した。6 つのモデルのリスク群別の HCC 発生頻度を解析すると、各リスクモデルともに SVR 後の HCC 発生リスクをよく層別化していた (表 2) が、層別能の指標となる C-index は 0.66 (GAF4 criteria) ~0.75 (ADRES score) と十分ではなかった。

### ②画像所見を加味した新しい SVR 後 HCC 発生リスクモデルの評価

DAA 治療前の根治 HCC 既往 (あり/なし)、EOB-MRI 肝細胞相における非濃染結節の有無 (あり/なし) および FIB-4 index 値 ( $\geq 1.45$ / $< 1.45$ ) の要素により SVR 症例を 4 群 (A 群:根治 HCC 既往あり・B : HCC 既往なし+非濃染結節あり・C 群 : HCC 既往なし+非濃染結節なし+FIB-4 index  $\geq 1.45$ ・D 群 : HCC 既往なし+非濃染

表 1-1 : C 型肝炎 SVR 症例の患者背景 (n=6048)

Demographics	
Age (years)	67.9 (58.0-75.0)
Gender (male/female)	2720 (45.0) / 3328 (55.0)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 (20.4-24.8)
Diabetes mellitus (no/yes)	4147 (81.6) / 936 (18.4)
Cirrhosis (no/yes)	4483 (74.1) / 1565 (25.9)
DAA regimen (DCV-ASV/SOF-RBV/LDV-SOF/OMV-PRV/EBV-CPV/OMV-PRV-RBV/DCV-ASV-BEC/GLE-PIB)	1607 (26.6) / 1322 (21.9) / 1778 (29.4) / 378 (6.3) / 340 (5.6) / 82 (1.4) / 35 (0.6) / 506 (8.4)
Laboratory values-baseline	
HCV genotype (1/2/others, mix)	3601 (70.9) / 1470 (28.9) / 11 (0.2)
HBsAg (negative/positive)	5050 (99.4) / 33 (0.6)
Platelet count (10 <sup>3</sup> /μL)	161 (121-203)
Alanine aminotransferase (IU/L)	37 (24-64)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	39 (28-60)
Albumin (g/dL)	4.2 (3.8-4.4)
Total bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.5-0.9)
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	4.3 (2.8-8.0)
Laboratory values-SVR12	
Platelet count (10 <sup>3</sup> /μL)	150 (92-199)
Alanine aminotransferase (IU/L)	15 (11-21)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	22 (18-28)
Gamma-glutamyl transpeptidase (IU/L)	20 (15-30)
Albumin (g/dL)	4.2 (4.0-4.5)
Total bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.5-0.9)
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	3.1 (2.1-5.0)

表 1-2 : 各リスクモデルの患者配分と follow-up 期間・発癌率

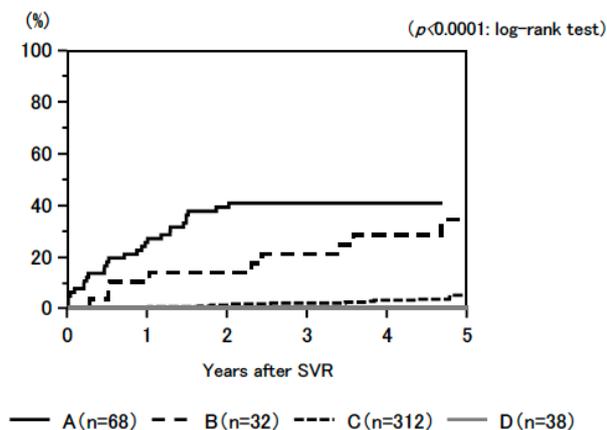
Risk score	
aMAP score (low/intermediate/high)	688 (11.5) / 2026 (33.9) / 3257 (54.5)
FIB-4 index (mild/moderate/advanced)	957 (15.8) / 2634 (43.6) / 2456 (40.6)
Tahata score (low/high)	2377 (52.1) / 2189 (47.9)
GAF4 (low/high)	2467 (44.2) / 3116 (55.8)
GES score (low/intermediate/high)	4763 (86.0) / 558 (10.1) / 220 (4.0)
ADRES score (0/1/2/3)	1671 (30.1) / 2615 (47.2) / 1054 (19.0) / 203 (3.7)
Follow-up	
Follow-up period after SVR12	4.00 (2.12-5.00)
Incidence of HCC	332 (5.5)

表 2: 各肝発癌リスクモデルの SVR 後 HCC 発生予測・層別化能

aMAP (n=5,824): C-index 0.682 (0.664-0.700)				GAF4 (n=5,468): C-index 0.664 (0.644-0.684)			
		Hazard ratio (95%CI)	p value			Hazard ratio (95%CI)	p value
aMAP score	Low	Reference		GAF4	Low	Reference	
	Intermediate	5.52 (1.68-34.03)	0.0023		High	4.97 (3.66-6.90)	<0.0001
	High	30.11 (9.68-181.59)	<0.0001				
FIB-4 index (n=5,887): C-index 0.700 (0.678-0.722)				GES (n=5,406): C-index 0.668 (0.639-0.697)			
		Hazard ratio (95%CI)	p value			Hazard ratio (95%CI)	p value
FIB-4	Mild	Reference		GES score	Low	Reference	
	Moderate	5.23 (2.16-12.20)	<0.0001		Intermediate	4.76 (3.65-6.16)	<0.0001
	Advanced	22.83 (8.73-73.95)	<0.0001		High	7.27 (5.18-10.00)	<0.0001
Tahata (n=4,500): C-index 0.680 (0.635-0.685)				ADRES score (n=5,428): C-index 0.748 (0.721-0.775)			
		Hazard ratio (95%CI)	p value			Hazard ratio (95%CI)	p value
Tahata	Low	Reference		ADRES score	0	Reference	
	High	4.42 (3.33-5.95)	<0.0001		1	2.82 (1.92-4.16)	<0.0001
					2	9.33 (6.10-14.92)	<0.0001
					3	24.10 (15.11-39.80)	<0.0001

結節なし+FIB-4 index  $< 1.45$ ) に分類し、大垣市民病院の DAA による SVR 症例 449 例においてその後の HCC 発生率を比較すると、HCC 発生率は A・B・C・D 群の順によく層別化され、C 群での HCC 発生率は非常に低率であり、D 群においては 5 年間の follow-up で HCC 発生例は見られなかった (図 1)。C-index は 0.949 と高く、同じコホートにおける検討 ①の各モデルの C-index (aMAP score : 0.658・FIB-4 index : 0.669・Tahata model : 0.641・GAF4 criteria : 0.662・GES score : 0.688・ADRES score : 0.629) と比較して著名に高かった。これを根治 HCC 既往のない症例に限定しても、C-index は 0.726 で他の 6 スコア (aMAP score : 0.664・FIB-4 index : 0.673・Tahata model : 0.649・GAF4 criteria : 0.661・GES score : 0.675・ADRES score : 0.661) に比し高かった。

図 1：根治 HCC 既往・EOB-MRI 肝細胞相における非濃染結節・FIB-4 index に基づくリスクモデルによる SVR 後の HCC 発生率



#### D. 結論

HCC 発生、特に C 型肝炎 SVR 症例における HCC 発生予測・リスク層別化を目的としてさまざまな予測モデルが提唱されているが、わが国の SVR 症例において適切と考えられるモデルはまだ定まっていないと思われる。今後の SVR 症例の効率的な HCC サーベイランスのためにはより正確なモデルが望まれる。今回の検討で、採血データなどによる現在のモデルに画像所見を口に入れることは SVR 症例における HCC 発生予測・リスク層別化の向上に資する可能性が示された。画像検査へのアクセスのよいわが国において、これらをミックスしたモデルの構築が期待された。

#### E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. [Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Kumada T, Tanaka J.](#) Adherence to regular surveillance visits for HCC in patients with chronic hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34: 693-697.
2. [Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, Tanaka J.](#) Identification of the suitable candidates for EOB-MRI with the high risk of the presence of non-hypervascular hypointense nodules in patients with HCV infection. *Eur Radiol*; 2022; 32: 5016-5023.
3. [Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Hiraoka A, Itobayashi E, Watanabe T,](#)

[Matsuura K, Shimada N, Abe H, Tsuji K, Itokawa N, Mikami S, Ishikawa T, Oikawa T, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Ikeda H, Arai T, Tsubota A, Kumada T, Tanaka Y, Tanaka J.](#) The impact of cirrhosis and history of HCC on all-cause mortality after eradication of HCV in patients with chronic hepatitis C. *Gastro Hep Adv* 2022; 1: 508-515.

4. [Korenaga M, Murata K, Izumi N, Tamaki N, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Suda G, Nishiguchi S, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Yamasaki K, Ide T, Toda N, Kanda T, Nirei K, Ueno Y, Haga H, Nishigaki Y, Nakane K, Omata M, Mochizuki H, Aoki Y, Imamura M, Kanto T, Mizokami M.](#) No increased risk of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus by direct-acting antivirals, compared with interferon-based therapy. *Global Health Med* 2022; 4: 216-224.
5. [Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, Nahon P, Marino Z, Tateishi R, Minami T, Sangiovanni A, Fornis X, Toyoda H, Brillanti S, Conti F, Degasperis E, Yu ML, Tsai PC, Jean K, El Kassas M, Shousha HI, Abdelaziz AO, Zavaglia C, Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Singal AG, Murphy CC, Kohla M, Masetti C, Dufour JF, Merchante N, Cavalletto L, Chemello L, Pol S, Crespo J, Calleja JL, Villani R, Serviddio G, Zanetto A, Shalaby S, Russo FP, Bielen R, Trevisani F, Camma C, Bruix J, Cabibbo G, Reig M.](#) Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022; 71: 593-604.
6. [Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Mori N, Tsuji K, Hasebe C, Joko K, Akahane T, Furuta K, Kobashi H, Kimura H, Yagisawa H, Marusawa H, Kondo M, Kojima Y, Yoshida H, Uchida Y, Tada T, Nakamura S, Yasuda S, Toyoda H, Loomba R, Izumi N.](#) Hepatocellular carcinoma risk assessment for patients with advanced fibrosis after eradication of hepatitis C virus. *Hepatol Commun* 2022; 6: 461-472.
7. [Kawata K, Atsukawa M, Ohta K, Chida T, Noritake H, Arai T, Iwakiri K, Yasuda S, Toyoda H, Okubo T, Hiraoka A, Watanabe T, Uojima H, Nozaki A, Tani J, Morishita A, Kageyama F, Sasada Y, Nagasawa M, Matsushita M, Oyaizu T, Mikami S, Ikegami T, Abe H, Matsuura K, Tanaka Y, Tsubota A.](#) Mac-2-binding protein glycan isomer predicts all malignancies post-sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatol Commun* 2022; 6: 1855-1869.
8. [Toyoda H, Atsukawa M.](#) The best predictive model for post-SVR HCC: can it be universal? *Hepatol Int* 2022; 16: 728.
9. [Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Kumada T.](#) Long-term persistence of hepatocarcinogenic potential of a non-hypervascular hypointense nodule on EOB-MRI after the eradication of hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2022; 52: 128-132.

10. Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Alswat K, Abdo AA, Sanai FM, Derbala MFM, Ormeci N, Dalekos GN, Al-Busafi SA, Hamoudi W, Sharara AI, Zaky S, El-Raey F, Mabrouk MS, Marzouk SY, Toyoda H. Development and multicenter validation of FIB-6; a novel, machine-learning, simple bedside score to rule out liver cirrhosis and compensated advanced chronic liver disease in CHC patients. *Hepatology* 2022; 52: 165-175.
11. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Ogawa S, Gotoh T, Tada T, Ito T, Sumida Y, Tanaka J. Combined ultrasound and magnetic resonance elastography predict hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication. *Hepatology* 2022; 52: 957-967.
12. Toyoda H. Sofosbuvir/velpatasvir and glecaprevir/pibrentasvir: how should we choose among these two last regimens? *Hepatology* 2022; 52: 815-816.
13. Toyoda H, Yasuda S, Moriya A, Itobayashi E, Uojima H, Watanabe T, Atsukawa M, Arai T, Ishikawa T, Mikami S, Hiraoka A, Tsuji K, Oikawa T, Tsubota A, Nozaki A, Chuma M, Abe H, Shima T, Kumada T, Tanaka J. *J Infect Chemother* 2022; 28: 1231-1234.
14. Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Carrat F, Azzi J, Ganne-Carrie N, Toyoda H, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Hiraoka A, Atsukawa M, Abe H, Matsuura K, Mikami S, Watanabe T, Tsuji K, Ishikawa T, Suri V, Osinusi A, Ni L, Zou J, Sarin S, Kumar M, Jalal PK, Hashim MA, Hassan M, Lopez SA, Banares R, Ahumada AM, Mousa N, Eslam M, Waked I. International multicenter validation of GES score for HCC risk stratification in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2022; 29: 807-816.
15. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Ito T, Tsuji K, Fujioka S, Hiraoka A, Kariyama K, Nouse K, Ishikawa T, Tamai T, Tada T, Tanaka J. Factors linked to hepatocellular carcinoma development beyond 10 years after viral eradication in patients with hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2022; 29: 919-929.
16. Toyoda H. Low surveillance receipt in cirrhotic patients with cured HCV: where are the barriers? *Liver Int* (in press).