

原 著

C型肝炎患者に対するインターフェロン療法後の
肝発癌についての検討

獨協医科大学越谷病院 消化器内科

草野 祐実 片山 裕視 中元 明裕 北川 智之
須田 季晋 大川 修 北濱 彰博 小堀 郁博
豊田 紘二 徳富 治彦 玉野 正也

要 旨

目的 : C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン (IFN) 療法後の肝発癌について検討した。**方法** : C型慢性肝炎に対して IFN 療法が施行された 180 例を対象とした。非発癌群と発癌群の間で、治療前の背景因子と半年後のウイルス学的著効 (SVR24) の有無、治療後の ALT, AFP について比較した。また、それぞれの因子別に発癌曲線を作成して発癌率を比較した。**結果** : IFN 治療による SVR24 の達成率は 68.9% (124/180) であり、36.3 ヶ月の観察期間で全体の発癌率は 2.3% (5/180) であった。発癌群では非発癌群に比べ、高齢者、男性、SVR24 非達成例、ALT 高値例が多い傾向にあった。治療後の ALT 高値、AFP 高値例は発癌が多かったが、特に AFP では統計学的な有意差を認めた。**結論** : IFN 治療前の線維化進展例と高齢者、男性、治療後 ALT 高値、AFP 高値は肝発癌率が高い傾向にある。特に治療後 AFP 高値は肝発癌予測因子になる。**Key words** : C型慢性肝炎, インターフェロン, ウイルス学的著効 (SVR), 肝発癌, α -feto protein (AFP)

緒 言

本邦では C 型慢性肝炎に対して 1992 年に IFN 療法が認可されて以来、ペグインターフェロン (Peg-IFN) への改良を経て Peg-IFN やリバビリン (RBV) の併用療法、さらには直接作用型抗ウイルス製剤 (Direct Acting Antivirals ; DAA) との併用療法と進歩し、より多くの症例でウイルス学的著効 (Sustained Virological Response ; SVR) が達成されるようになった。さらに、2014 年 7 月にはアスナプレビル/ダクラタスビルが承認され、現在ではソホスブビル、ソホスブビル/レディパスビル、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビルなどの経口 DAA 製剤による IFN-free 治療が主流になっている¹⁾。その結果、これまで治療適応になかった高齢

者や肝線維化進展例も治療適応になり、今後はますます SVR 症例が増加することが予想される。その一方で、SVR 後の発癌症例が報告されており^{2~4)}、SVR 未達成例だけでなく、SVR 症例における治療終了後の定期的な経過観察が必要とされている。C 型慢性肝疾患の治療目標はウイルス排除の持続のみならず肝発癌の抑制とされており、抗ウイルス療法後の発癌リスク因子の解明とそれを踏まえた長期的な経過観察が発癌症例の早期発見や早期治療につながると考えられる。

目 的

当院において、IFN 治療を施行した C 型肝炎患者の肝発癌について検討し既報の結果と比較することを目的とした。

対象と方法

2007 年 7 月から 2015 年 2 月までに獨協医科大学越谷病院消化器内科で C 型慢性肝炎に対して IFN 療法が施行された患者 191 例のうち、治療終了後半年以内の

平成 28 年 10 月 26 日受付, 平成 28 年 12 月 8 日受理
別刷請求先: 草野祐実

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
獨協医科大学越谷病院 消化器内科

表1 治療開始時の患者背景 (n=180)

年齢 (歳)	57.6 ± 10.1 (28-77)
性別 (男/女)	94/86
前治療 (無し/再燃/無効/不明)	162/13/4/1
治療法 (PEG-IFN/PEG-IFN+RBV/PEG-IFN+RBV+DAA)	22/109/49
HCV RNA (LogIU/ml)	6.0 ± 1.1 (1.8-7.7)
AST (IU/L)	56.3 ± 36.2 (16-236)
ALT (IU/L)	67.4 ± 51.3 (12-385)
T-Bil (mg/dl)	0.88 ± 0.42 (0.36-4.24)
Alb (g/dl)	4.2 ± 0.4 (3.1-5.4)
WBC (×10 ² /μl)	4975 ± 1512 (2000-9400)
Hb (g/dl)	14.2 ± 1.6 (8.6-19.1)
Plt (×10 ⁴ /μl)	15.9 ± 5.8 (4.3-31.7)
PT (%)	108.8 ± 15.5 (73.0-155.0)
AFP (ng/ml)	15.9 ± 34.8 (1.7-275.0)
SVR24 (Yes/No)	124/56
観察期間 (月)	36.3 ± 20.98 (6-91)
発癌 (有/無)	5/175

発癌3例、治療後の画像検査が施行されなかった8例を除く180例を対象とした。HCV genotypeは1型が138、2型が42例であった。治療法は日本肝臓学会のC型肝炎治療ガイドライン⁵⁾に準じて選択され、Peg-IFN単独22例、Peg-IFN+RBV109例、Peg-IFN+RBV+DAA 49例であった。Peg-IFN単独症例は全例が低ウイルス症例であり、14例がPeg-IFN α 2aを使用し、8例がPeg-IFN α 2bを使用した。Peg-IFN+RBV症例は109例中、101例が高ウイルス症例であり、8例が低ウイルス症例であった。使用したPeg-IFNは8例がPeg-IFN α 2aであり、101例がPeg-IFN α 2bであった。Peg-IFN+RBV+DAA例は49例中38例がシメプレビル使用例であり、11例がテラプレビル使用例であった。また、49例中47例がgenotype1型、高ウイルス量であり、2例がgenotype 1型、低ウイルス量のRBV併用療法後の再治療例であった。使用したPeg-IFNは16例がPeg-IFN α 2aであり、33例がPeg-IFN α 2bであった。

全ての症例で治療終了後、3~6か月間隔で腹部超音波を行い、肝腫瘍の有無を確認した。肝腫瘍を認めた場合には3 phase Computed Tomography又はガドキセト酸ナトリウム (EOB)-Magnetic Resonance Imaging (MRI) を施行して肝細胞癌の診断を行った。

非発癌群と発癌群の間で、治療前の患者背景因子とSVR24達成の有無、治療後のALT、AFPについて比較した。なお、SVR24は治療終了後24週の時点でHCV-RNA陰性を維持している状態と定義した。また、それぞれの因子別に発癌曲線を作成して発癌率を比較し

た。データは平均±標準偏差で示し、2群間の比較にはMann-Whitney検定を用いた。発癌曲線はKaplan-Meier法を用いて作成し、発癌率の比較にはLog-Rank検定を用いた。P値<0.005を統計学的な有意差ありと判断した。

なお、本研究は獨協医科大学越谷病院に臨床研究倫理審査委員会の承認のもとに行われた後ろ向き観察研究である。

結 果

患者背景を表1に示す。平均年齢は57.6歳、男女比は約94:86でやや男性が多かった。平均観察期間は36.3カ月(6~91カ月)であった。初回のIFN治療群が162例、前治療再燃例が13例、前治療無効例が4例、前治療不明が1例であり、初回治療例が多かった。HCV RNAの平均は6.0LogIU/mlであった。SVR24の達成率は68.9% (124/180)であり、全体の発癌率は2.3% (5/180)であった。

表2に非発癌群(157例)と発癌群(5例)の比較を示す。統計学的有意差は認めないものの発癌群では高齢者、男性、SVR24非達成例が多い傾向にあり、治療前のウイルス量や肝予備能、線維化の程度に差は認めなかった。その一方で、発癌群では非発癌群に比較し、治療後のALTが高い傾向を呈した(p=0.082)。治療後のAFPは非発癌群で6.0mg/ml、発癌群で14.2ng/mlと発癌群では有意に高値を呈した(p=0.001)。

図1に全症例の発癌曲線を、図2に年齢別の発癌曲線を示す。図1からは治療終了早期の発癌は少なく、5年

表2 非発癌群と発癌群の比較

	非発癌群 (n=175)	発癌群 (n=5)	p 値
年齢 (歳)	57.5±10.2	64.5±4.9	0.142
性別 (男/女)	90/85	4/1	0.207
治療歴 (無/有)	157/18	5/0	0.450
HCV RNA (LogIU/ml)	6.0±1.1	6.1±1.3	0.059
ALT (IU/L)	68.2±51.7	85.0±52.4	0.502
T-Bil (mg/dl)	0.88±0.43	0.85±0.14	0.618
Alb (g/dl)	4.24±0.38	4.00±0.50	0.244
WBC (×10 ² /μl)	4958±1505	5500±1766	0.236
Hb (g/dl)	14.2±1.6	14.0±2.1	0.809
Plt (×10 ⁴ /μl)	16.0±5.8	11.7±3.9	0.092
PT (%)	109.1±15.5	99.2±13.8	0.108
AFP (ng/ml)	14.7±34.9	14.1±9.2	0.124
SVR (Yes/No)	122/53	2/3	0.157
治療後 ALT (IU/L)	29.0±23.8	81.0±49.9	0.082
治療後 AFP (ng/ml)	6.0±13.1	14.2±7.2	0.001

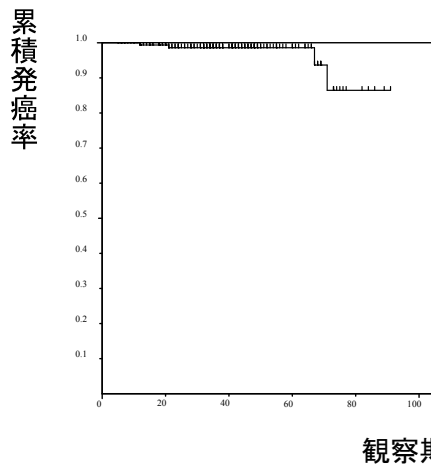


図1 全例の発癌曲線

全体の発癌率は2.3%であった。治療終了早期の発癌は少なく、5年以降の発癌が多い。

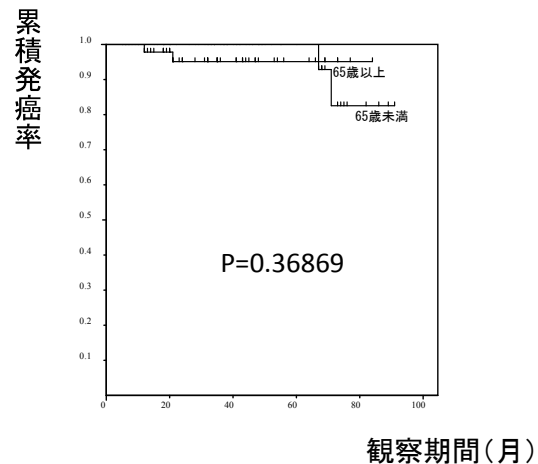


図2 年齢別の発癌曲線

65歳以上の群からは早期の発癌が多く、65歳未満の群からは5年以上経過してからの発癌が多い。このため発癌曲線がクロスし、両群間に有意差は認めなかった (p=0.36869)。

以降の発癌が多いことがわかる。その一方で、図2では65歳以上の群からは早期の発癌が多く、65歳未満の群からは5年以上経過してからの発癌が多いことが示された。このため発癌曲線がクロスし、両群間に有意差は認めなかった (p=0.36869)。

治療前のALT別の発癌曲線、アルブミン別の発癌曲線、血小板別の発癌曲線、AFP別の発癌曲線を図3に、治療後のALT別の発癌曲線、AFP別の発癌曲線を図4に示す。治療前のALT高値 (図3a, p=0.12055)、アルブミン低値 (図3b, p=0.93836)、血小板低値 (図3c, p=0.32370)、AFP高値 (図3d, p=0.47343)、治療後ALT高値 (図4a, p=0.41240) は発癌例が多い傾向にあり、治療後AFP 6ng/ml以上の症例では統計学

的に有意差を持って発癌が多い結果となった (図4b, p=0.00050)。

表3に発癌症例5例の背景因子を示す。治療開始時に65歳以上の症例では発癌までの期間が短い (平均16.7ヵ月)。一方、治療開始時65歳未満の症例では発癌までの期間が長く (平均69.0ヵ月)、発癌時の年齢は65歳を超えていた。AFPに着目すると2例を除いて治療後にはAFPが低下するが、1例を除いて治療後のAFPは6ng/ml以上を呈した。また、発癌例の中には2例のSVR症例が含まれていた。

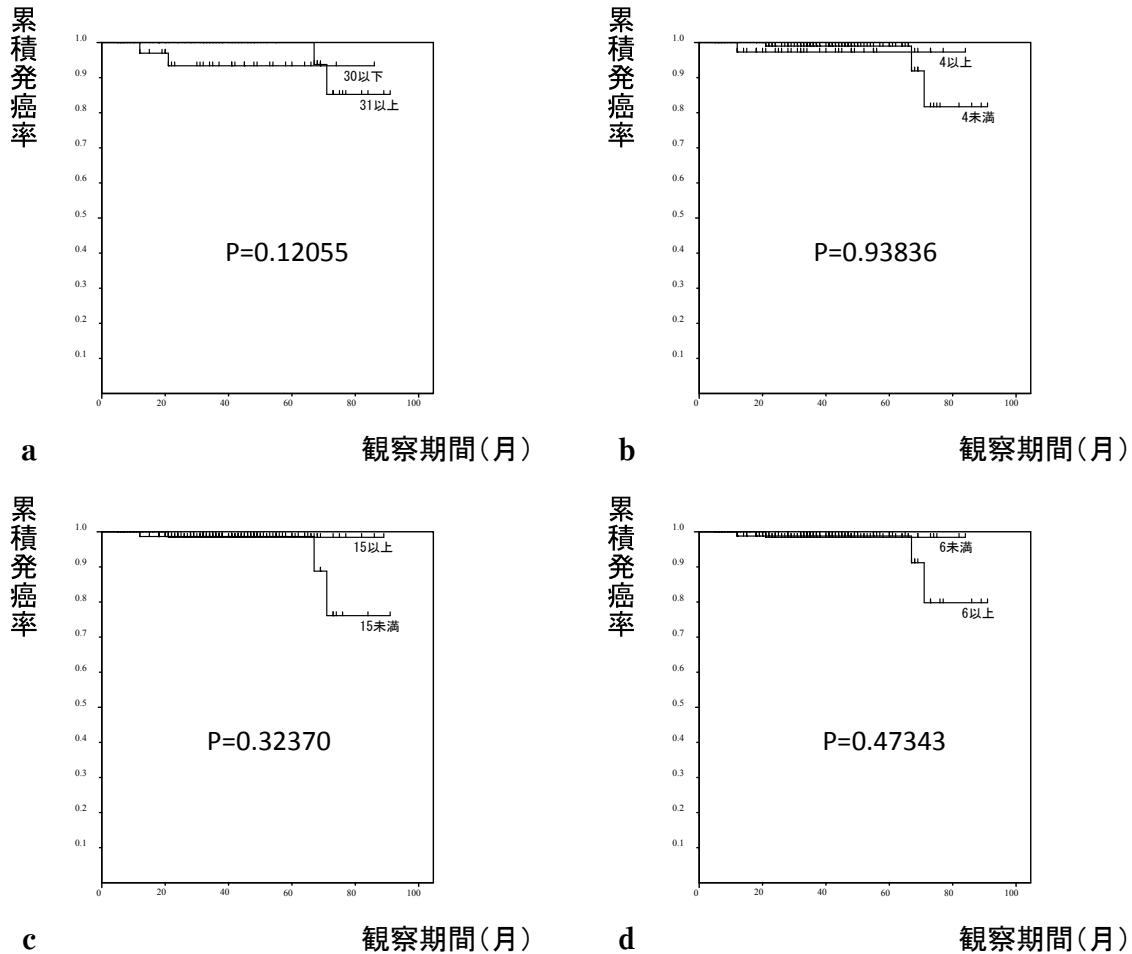


図3 治療前の背景因子別の発癌曲線

治療前の ALT 高値 (a), alb 低値 (b), 血小板低値 (c), AFP 高値 (d) では発癌例が多い傾向にあるが, 有意差は認められなかった。

考 察

C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法は 1992 年に IFN が適応になって以降, IFN 単独, Peg-IFN, PEG-IFN + RBV 併用療法, PEG-IFN + RBV + DAA 併用療法と進歩し, それぞれ, 10%, 25%, 50%, 70% を超える SVR が望めるようになった^{6,7)}. 一方で IFN 後の発癌率は 5 年後, 10 年後で 2.6%, 5.8% と報告されている. 今回の検討では PEG-IFN 単独, PEG-IFN + RBV 療法, PEG-IFN + RBV + プロテアーゼ阻害薬療法のそれぞれを総合した結果ではあるが, SVR24 は 68.9%, 発癌率は 3 年で 2.3% と既報とほぼ同様の結果であった.

C 型慢性肝疾患の治療目標はウイルス排除の持続のみならず肝線維化進展予防と肝発癌の抑制とされている. IFN は基礎研究で肝発癌抑制効果が認められており^{8,9)}, 臨床上也本邦より発信された多数のコホート研究が同様の効果を示している^{10,11)}. その機序として, HCV 消失

による炎症の消失, IFN による肝癌細胞, あるいは癌化の過程にある細胞へのアポトーシス誘導作用, 抗腫瘍免疫の賦活, 血管新生の抑制などが挙げられる. Asahina らの 2013 年の報告では, IFN 治療後の肝発癌に寄与する因子として IFN 治療後の AFP 高値, 治療後の ALT 高値, 男性, 高齢者, 高度線維化例, 脂肪変性, 低アルブミン血症, SVR 未達成症例を挙げており, AFP 6 ng/ml, ALT 40 IU/L をカットオフ値として検討している¹²⁾. 特に治療後 AFP と ALT に関しては SVR 達成の有無に関わらず独立した発癌関連因子とされている. この結果を踏まえ, 今回の検討でも治療後の AFP 値, 治療後の ALT 値, 性別, 年齢について検討したところ, 治療後の AFP 値は非発癌群と比較し発癌群で有意に高値であった. そのため, 治療により AFP が 6 mg/dl 以下に低下しなかった症例では発癌のリスクが高いため厳重な経過観察が必要と考えられた. 図 4b に示す発癌曲線も治療後 AFP 6 以上の症例で有意に発

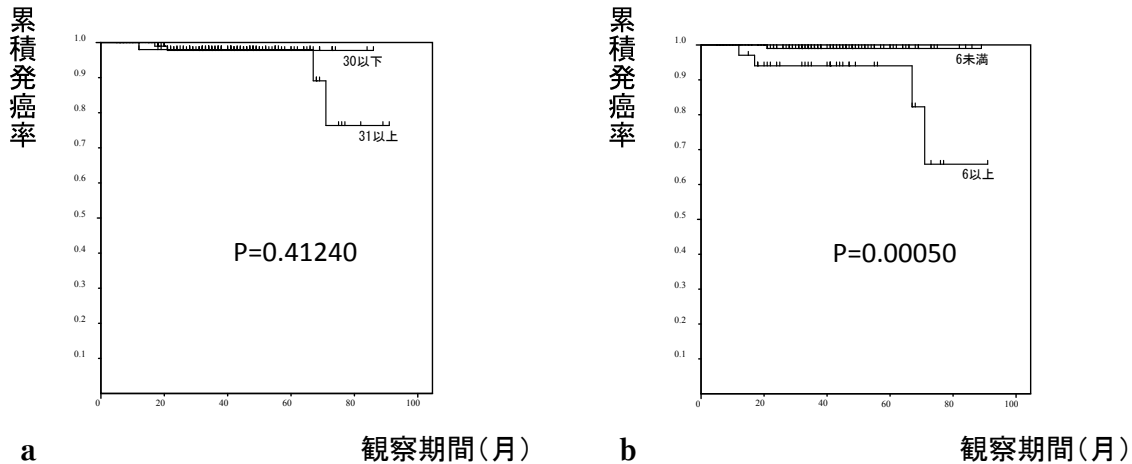


図4 治療後のALTおよびAFP別の発癌曲線

治療後のALT高値は発癌例が多い傾向にあるが有意差は認めなかった(a, $p=0.32370$)。治療後のAFP高値例からは統計学的な有意差をもって発癌例を多く認めた(b, $p=0.30050$)。

表3 発癌症例の背景因子

性 (男/女)	年齢 (歳)	治療歴 (無/有)	HCV RNA (LogIU/ml)	ALT (IU/L)	T-B (mg/dl)	Alb (g/dl)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{l}$)	Hb (g/dl)	Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	PT (%)	AFP (ng/ml)	SVR (Yes/No)	後ALT (IU/L)	後AFP (ng/ml)	観察期間 (月)
M	59	無	6.5	115	0.98	4.14	6800	14.8	14.3	105	7.5	No	137	16.7	67
M	67	無	3.6	16	0.7	4.56	6600	16.2	15.3	122	5.8	Yes	16	5.4	21
F	70	無	5.9	22	0.97	3.06	2300	11	4.4	95	17.5	No	91	25.6	12
M	62	無	6.8	138	0.73	4.17	6900	12.6	12.6	101	25.6	No	80	10.4	71
M	70	無	6.9	96	0.74	4.1	4800	13.1	13	90	82.4	Yes	16	7.3	17

癌が多い結果となり (P 値 = 0.00050), 既報と同様に治療後のAFPは肝発癌の予測因子になり得ることが示された。

治療後のALT値についても同様の傾向を示したものの, 統計学的有意差は得られず, この理由としては症例数の不足が考えられた。

SVR後発癌の男女差については, 池田らの報告では9:1と極めて強い男女差を認めると報告されている。HCV-RNA陽性のC型肝炎, 肝硬変患者からの発癌も男性からの発癌が多いとされており, 内分泌的背景や酸化ストレスなどが関与していると考えられている¹³⁾。今回の検討でも有意差は無いものの発癌例では男性が多い傾向であり既報に準ずる結果であった。

2010年にAsahinaらは, IFN治療後の肝癌発生状況を年齢層別に解析した報告をしている¹⁴⁾。それによると, 65歳以降にIFN治療でSVRが得られた症例は65歳未満でSVRが得られた症例と比較し, その後の肝癌発生率が少なくないこと, すなわち高齢者ほどIFN治療による肝発癌抑制効果が弱いとされる。今回の検討で

は, 表3に示すように, 治療開始時に65歳以上の例は発癌までの期間が短く, 一方で, 治療開始時65歳未満の例は発癌までの期間が長く, 発癌時の年齢は全例で65歳を超えていることがわかる。また, 発癌症例のうち治療終了時年齢が65歳以上の高齢者は2例該当し, 1例はSVR達成例であり, もう1例はSVR未達成例であった。いずれも治療後のAFP値は6ng/ml以上であり, 高齢者ではSVR達成の有無に関わらず治療後のAFP6ng/ml以上の症例では早期発癌の可能性を視野に入れ経過観察の期間を短くすることが重要と考えられた。一方, 65歳未満の症例では65歳以降の発癌が予想され, より長期的な経過観察が重要であることが示唆された。

発癌曲線の検討では, 治療前のALT高値, アルブミン低値, 血小板低値, AFP高値例で発癌が多い結果となり, すなわち治療前の線維化進展例で治療後の発癌率が多い傾向が確認された。前述の様に治療後のALT高値とAFP高値は, IFN治療後の肝発癌予因子とされているが, 発癌曲線からの検討においても, AFP値は

これを支持する結果であった。

本論文は越谷病院消化器内科の成績を報告するものであり、今回得られた結果は既報に準ずるもので、新しい知見ではない。しかし、今後DAA治療が一般化し、IFN治療は行われなくなる事から、この時点で当院のデータをまとめて報告する必要があると考えた。

結 論

IFN治療前の線維化進展例、高齢者、男性、治療後のALT高値、AFP高値は肝発癌率が高い傾向にある。特に治療後のAFP高値は肝発癌予測因子として有用である。

文 献

- 1) Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, et al : JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection : A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatol Res* **46** : 129-65, 2016.
- 2) 廣瀬崇, 森井正, 神岡諭, 他 : C型慢性肝炎SVR後約10年経過の後に認めた肝細胞がんの1例. *肝臓* **56** : A1053, 2015.
- 3) 山田典, 小林稔, 奥瀬千, 他 : ペグインターフェロン・リバビリン治療にて著効と判定された9年後にHCV陽性および肝細胞癌と診断された1例. *肝臓* **56** : 610-616, 2015.
- 4) 小関至, 中島知, 山口将, 他 : C型慢性肝炎に対するasunaprevir/daclatasvir併用療法著効後に発症した肝細胞癌の1例. *肝臓* **56** : 348-355, 2015.
- 5) 朝比奈靖, 泉並, 桶谷眞, 他 : 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. C型肝炎治療ガイドライン(第1版). *肝臓* **53** : 355-395, 2012.
- 6) Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, et al : Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* **19** : 134-142, 2012.
- 7) Kumada H, Toyota J, Okanou T, et al : Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* **56** : 78-84, 2012.
- 8) Murphy D, Detjen KM, Welzel M, et al : Interferon-alpha delays S-phase progression in human hepatocellular carcinoma cells via inhibition of specific cyclin-dependent kinases. *Hepatology* **33** : 346-356, 2001.
- 9) Wang L, Tang ZY, Qin LX, et al : High-dose and long-term therapy with interferon-alfa inhibits tumor growth and recurrence in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with high metastatic potential. *Hepatology* **32** : 43-48, 2000.
- 10) 横井正, 釜本寛, 二木修, 他 : C型慢性肝疾患からの肝発癌状況及びインターフェロン治療による発癌抑制効果に関する検討. *東京医科大学雑誌* **59** : 58-62, 2001.
- 11) 田中寛, 宮野元, 味村啓, 他 : インターフェロン(IFN)療法による発癌抑制効果 年齢50歳以上のC型慢性肝炎での検討. *和歌山医学* **53** : 9-12, 2002.
- 12) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, et al : alpha-fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* **58** : 1253-1262, 2013.
- 13) 池田健 : インターフェロン治療によりHCV RNAが消失した後の肝発癌について. *肝臓* **48** : 43-47, 2007.
- 14) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, et al : Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* **52** : 518-527, 2010.

Risk of Hepatocarcinogenesis after the Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C

Yumi Kusano, Yasumi Katayama, Akihiro Nakamoto, Tomoyuki Kitagawa, Toshikuni Suda,
Osamu Okawa, Akihiro Kitahama, Ikuhiro Kobori, Koji Toyoda, Nohiko Tokutomi, Masaya Tamano

Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

Purpose : We investigated hepatocarcinogenesis following interferon (IFN) therapy for patients with chronic hepatitis C.

Methods : Subjects were 180 patients who received IFN therapy for chronic hepatitis C. Pretreatment demographic factors, whether sustained virological response was achieved after 6 months (SVR24), and post-treatment ALT and AFP were compared between a group that developed cancer and a group that did not. Cancer incidence curves were prepared for each factor, and cancer incidence was compared.

Results : The SVR24 rate with IFN therapy was 68.9% (124/180), and overall cancer incidence during a follow-up period of 36.3 months was 2.3% (5/180). Compared with the non-cancer group, the cancer group tended to

include more elderly patients, males, patients who did not achieve SVR24, and patients with high ALT. Many patients with high post-treatment levels of ALT and AFP developed cancer and significant differences were seen, especially in AFP.

Conclusion : The incidence of liver cancer tended to be high in patients with extensive fibrosis prior to IFN therapy, elderly patients, males, and patients with high post-treatment levels of ALT and AFP. In particular, high post-treatment levels of AFP are a predictor of hepatocarcinogenesis.

Key words : chronic hepatitis C, interferon therapy, sustained virological response, hepatocarcinogenesis, α -feto protein