

# 労災疾病等医学研究・開発、普及事業 「労働者の健康支援」領域 勤労世代肝疾患 研究成果報告書

令和4年3月22日現在

## 【研究開発テーマ】

勤労世代肝疾患

## 【サブテーマ】

勤労世代のインターフェロンフリー治療による SVR 後の肝発癌についての研究

## 【研究開発期間】

平成30年7月1日～令和3年3月31日

## 【研究代表者】

萩原 秀紀 独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院 副院長

## 【研究分担者】

伊藤 善基 独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院 治療就労両立支援センター 予防医療部長

太田 高志 独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院 消化器内科副部長

野崎 泰俊 独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院 消化器内科医員

岩本 剛幸 独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院 消化器内科医員

平松 直樹 独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院 副院長

法水 淳 独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院 肝臓内科部長

疋田 隼人 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学学内講師

## 1 はじめに

C型肝炎を主とするウイルス性慢性肝疾患は勤労世代が多く罹患する疾患であり、働き方改革の重要テーマである「治療と仕事の両立支援」においても、その主たる対象疾患である。肝疾患患者の仕事と治療の両立支援においては、C型肝炎に対する抗ウイルス療法でウイルス排除に成功した sustained virological response (SVR) 後症例における肝癌発症のリスクが重要な課題となっている。C型肝炎への抗ウイルス療法は、インターフェロン (IFN) を基軸とする治療から経口投与である直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antivirals : DAA) の組み合わせによる IFN フリー治療に移行してきた。従来の IFN を基軸とする治療で SVR が達成された場合、肝炎は鎮静化し、その後の肝癌発生率は低下することが明らかとなっているが、肝発癌は完全に抑制されるわけではない。さらにC型慢性肝疾患罹患勤労者が IFN フリー治療により SVR となった後の肝癌抑制効果や肝癌発症のリスク因子については未解明である。

また、ウイルスが排除されてもどのような機序で肝発癌が惹起されているのか未だ解明されておらず、ウイルス排除後の肝発癌を抑制する確立された治療法も存在していない。観察研究と並行して、基礎研究として肝癌の発癌機序、発育・進展機構に関する検討を行い、両研究結果を統合・総括することは、ウイルス排除後の勤労者における肝発癌リスクに関わる新たな因子の探索や肝発癌を抑制するための医療の確立に寄与すると考えられる。

## 2 研究概要

### 1. 臨床研究

DAA を用いた IFN フリー治療により SVR を達成した勤労世代の C 型慢性肝疾患罹患患者を登録、経過観察し、その後の肝発癌率及び発癌に関連する因子を明らかにする。また、これら勤労世代患者の累積発癌率を IFN 治療による SVR 例での累積肝発癌率と比較することで、IFN フリー治療後の肝発癌率が抑制されているかも解析する。これらの解析を通じて、勤労者の健康支援および治療と仕事の両立支援に資することを目的とした。

IFN フリー治療を行われ SVR を達成した 20 歳以上 65 歳未満の勤労世代の C 型慢性肝疾患 964 症例が登録され、解析対象となった。IFN 治療での SVR 後肝発癌率の評価には過去の 1615 例のデータを用いた。累積発癌率の比較は Kaplan-Meier 法、ログランク検定、肝発癌に関連する因子は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

IFN フリー治療 SVR 後の肝発癌リスク因子は、多変量解析では年齢、糖尿病合併、治療終了 24 週後アルブミン値、治療終了 24 週後 AFP 値が有意な因子であり、ROC 解析によりカットオフ値が決定された。傾向スコアマッチング法で両治療群の背景因子を調整して選択された症例で検討すると、両治療群の累積発癌率には有意差は認めず、肝発癌抑制効果は同等であると考えられた。

### 2. 基礎研究

慢性肝疾患のモデルとして、持続的なアポトーシスを自然発症する肝細胞特異的 Mc1-1 欠損マウスを用い、化学発癌物質を腹腔内投与し長期飼育時の肝発癌を検討した。さらに抗酸化作用を持つ物質を飲水中投与して肝発癌への影響を検討した。

化学発癌物質を投与することで、Mc1-1 欠損マウスでは野生型マウスより有意に肝発癌が促進され、最大腫瘍径、腫瘍個数とも高値となった。化学発癌物質投与 Mc1-1 欠損マウスに抗酸化作用を持つ物質の飲水中投与を行うことで、腫瘍形成率、最大腫瘍径、腫瘍個数は非投与群より有意に低下した。

## 3 研究成果の社会的意義

勤労世代の C 型慢性肝疾患患者が IFN フリー治療で SVR となれば、IFN 治療で SVR となった場合と同程度の発癌抑制効果が得られることが明らかとなった。勤労世代の C 型肝炎症例が、就業期間中であってもウイルス排除を目指して IFN フリー治療を導入することの重

要性が示されたものであり、治療導入を積極的に推進していく必要がある。

一般的に肝癌サーベイランスのためには慢性肝炎では6か月毎、肝硬変では3-4か月毎の画像検査が行われるが、今回同定されたリスク因子を有するSVR後勤労者では、慢性肝炎でも3-4か月毎の画像検査が選択肢となりえる。一方リスク因子のない勤労者は、慢性肝炎例では12か月毎、肝硬変であっても6か月毎の画像検査で十分である可能性があり、通院間隔の延長により通院回数を減少させることで、就労と治療の両立がより容易となることが期待される。

糖尿病の合併は勤労世代においてSVR後肝発癌の危険因子であることから、活性酸素種など酸化ストレスの関連も推測される。基礎研究の結果と合わせると、酸化ストレスはSVR後の肝発癌において促進因子として関与している可能性がある。酸化ストレスマーカーがSVR後肝発癌の高リスク患者を囲い込む新たなバイオマーカーとなるか、実臨床において酸化ストレス治療が肝発癌抑制に有効であるかなどは、今後検討していくべき課題に挙げられ、これらを解明していくことは、将来的に勤労世代での肝疾患関連死を減少させることにつながると思われる。

#### 4 主な参考文献

1. 厚生労働省 事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン 令和3年3月改訂版 p32-34
2. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology*. 1998; 27: 1394-1402.
3. Nozaki Y, Hikita H, Tanaka S, et al. Persistent hepatocyte apoptosis promotes tumorigenesis from diethylnitrosamine-transformed hepatocytes through increased oxidative stress, independent of compensatory liver regeneration. *Scientific Reports* 2021 Feb 9;11(1):3363.
4. Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma change over time in patients with hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response. *Hepatology Research* 2019; 49: 570-578.
5. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Post-treatment levels of  $\alpha$ -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C. *Hepatology Research* 2017; 47: 1021-1031.
6. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatology Research* 2019; 49: 1109-1113.

#### 5 研究成果の主な普及状況

1. 雑誌論文

- 1) 疋田隼人、C型肝炎患者のHCV排除後の病態・管理、日本医師会雑誌、148巻11号、2020年、2169-2172頁
- 2) Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Tahata Y, Morishita N, Kodama T, Hikita H, Sakamori R, Yakushijin T, Yamada A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Inoue A, Imai Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma change over time in patients with hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response. *Hepatology Research* 49巻、2019年、570-578頁
- 3) Tahata Y, Sakamori R, Urabe A, Yamada R, Ohkawa K, Hiramatsu N, Hagiwara H, Oshita M, Hijioka T, Tamura S, Imai Y, Kodama T, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T. Hepatocellular carcinoma occurrence does not differ between interferon-based and interferon-free treatment with liver histological assessment. *Hepatology Research* 50巻、2020年、313-320頁
- 4) Nozaki Y, Hikita H, Tanaka S, Fukumoto K, Urabe M, Sato K, Myojin Y, Doi A, Murai K, Sakane S, Saito Y, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. Persistent hepatocyte apoptosis promotes tumorigenesis from diethylnitrosamine-transformed hepatocytes through increased oxidative stress, independent of compensatory liver regeneration. *Scientific Reports* 2021 Feb 9;11(1):3363.

## 2. 学会発表

- 1) 萩原秀紀、伊藤善基、太田高志、平松直樹、法水 淳、疋田隼人、勤労世代のインターフェロンフリー治療によるSVR後の肝発癌にていての研究、第66回日本職業・災害医学会学術大会、2018年
- 2) 萩原秀紀、C型肝炎患者の拾い上げと両立支援における課題、第66回日本職業・災害医学会学術大会、2018年
- 3) 齋藤義修、疋田隼人、工藤慎之輔、野崎泰俊、牧野祐紀、中堀輔、山田涼子、小玉尚宏、阪森亮太郎、巽智秀、竹原徹郎、慢性肝疾患におけるマクロファージ由来TNF- $\alpha$ は肝細胞における非アポトーシス型の肝細胞死誘導と酸化ストレス誘導により肝発癌を促進する、第55回日本肝臓学会総会、2019年
- 4) 野崎泰俊、疋田隼人、田中聡司、水谷直揮、明神悠太、坂根貞嗣、牧野祐紀、中堀輔、齋藤義修、小玉尚宏、阪森亮太郎、巽智秀、竹原徹郎、持続的肝細胞アポトーシスは、酸化ストレス依存的にジエチルニトロサミンによるDNA損傷を持続させ腫瘍形成を促進させる、第55回日本肝臓学会総会、2019年
- 5) 萩原秀紀、伊藤善基、太田高志、野崎泰敏、岩本剛幸、平松直樹、法水 淳、疋田隼人、勤労世代のインターフェロンフリー治療によるSVR後の肝発癌についての研究、

第 67 回日本職業・災害医学会学術大会、2019 年

- 6) 有本雄貴、山内亮平、福嶋裕子、辻 俊佑、永濱彰悟、中西亮太、山岡 祥、須永紘史、岩本剛幸、野崎泰俊、須田貴広、水本 壘、太田高志、山口真二郎、伊藤善基、萩原秀紀、林 紀夫、重度腎機能障害合併 C 型慢性肝炎/代償性肝硬変に対するグレカプレビル・ピブレンタスビル療法についての検討、第 43 回日本肝臓学会西部会、2019 年
- 7) Tahata Y, Sakamori R, Urabe A, Yamada R, Ohkawa K, Hiramatsu N, Hagiwara H, Oshita M, Hijioka T, Tamura S, Imai Y, Kodama T, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T. Hepatocellular carcinoma occurrence does not differ among patients with sustained virologic response between interferon-based and interferon-free therapy: A propensity score matched analysis considering liver histological fibrosis. AASLD Liver Meeting 2019、2019 年
- 8) Tahata Y, Sakamori R, Urabe A, Yamada R, Ohkawa K, Hiramatsu N, Hagiwara H, Oshita M, Imai Y, Kodama T, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T. Interferon-free therapy does not affect hepatocellular carcinoma recurrence rates and patterns among patients with sustained virologic response compared with interferon-based therapy. AASLD Liver Meeting 2019、2019 年
- 9) Tahata Y, Sakamori R, Urabe A, Yamada R, Ohkawa K, Hiramatsu N, Hagiwara H, Oshita M, Tamura S, Imai Y, Kodama T, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T. Hepatocellular carcinoma occurrence does not differ among sustained virologic response patients who were treated with interferon-based and interferon-free therapy: A propensity score matched analysis taking account of liver histological fibrosis. JSH International Liver Conference 2019、2019 年
- 10) 野崎泰俊、伊藤善基、萩原秀紀、IFN-based 治療後 3 年以上の肝線維化残存には治療前 T-Bil 高値が関与する、第 56 回日本肝臓学会総会、2020 年
- 11) 澤 宏樹、萩原秀紀、辻 俊佑、福嶋裕子、山内亮平、中西亮太、永濱彰悟、須永紘史、山岡 祥、岩本剛幸、須田貴広、野崎泰俊、水本 壘、有本雄貴、太田高志、山口真二郎、伊藤善基、林 紀夫、抗ウイルス療法で SVR を達成した C 型肝炎症例における肝線維化マーカーの変動、第 56 回日本肝臓学会総会、2020 年
- 12) 山内亮平、田中佳実、近江 舞、田中菜穂子、三宅崇之、米田慎司、辻 俊佑、岩本剛幸、須田貴広、野崎泰俊、水本 壘、有本雄貴、太田高志、山口真二郎、伊藤善基、萩原秀紀、林 紀夫、SVR5 年での肝組織像と線維化マーカーの検討、JDDW2021、2021 年
- 13) 田畑優貴、阪森亮太郎、萩原秀紀、今井康陽、平松直樹、三田英治、田村信司、尾下正秀、山田涼子、小玉尚宏、疋田隼人、巽 智秀、竹原徹郎、DAA 治療による SVR 後の肝予備能改善が生命予後に与える影響—多施設共同研究—、JDDW2021、2021 年
- 14) 萩原秀紀、伊藤善基、太田高志、野崎泰敏、岩本剛幸、平松直樹、法水 淳、疋田隼人、勤労世代のインターフェロンフリー治療による SVR 後の肝発癌についての研究、

第 69 回日本職業・災害医学会学術大会、2021 年