

# 第 3 章

## 予 防

## ● はじめに

肝細胞癌は正常肝にみられることは少なく、ウイルス性やアルコール性肝障害、最近では脂肪肝炎に合併することが多い。そこで、予防することがある程度可能であるという、他の癌腫との相違がある。予防のためには、肝発癌リスクが高い症例を同定することが必要であり、肝炎ウイルス感染以外に新たなバイオマーカーが検索されている。

近年、最も進歩が著しいのは、C型肝炎ウイルス（HCV）に対する抗ウイルス療法である。12週間の直接作用型抗ウイルス薬（direct acting antiviral；DAA）の内服によって、ほぼすべての感染者で持続的ウイルス陰性化（sustained virologic response；SVR）が得られる。合併する併存疾患や、治療前に存在する薬剤耐性変異を調べた後に内服を行えば、SVRが得られる可能性が極めて高い。しかし、問題はインターフェロンを含む治療では、SVR後の肝発癌が抑制され、生命予後の改善が証明されているが、DAAのみによる治療を行った場合の長期経過観察がなされていないことであり、今後の重要な課題である。

B型肝炎ウイルス（HBV）感染に関しては、本邦では肝発癌例が減少していないため、さまざまな対策が講じられている。核酸アナログ治療の適応の見直しや、さらなる肝発癌抑制を目指した策が講じられており、今後のエビデンスの集積が期待される。さらに、長期の核酸アナログ内服による腎臓や骨に対する有害事象を防止する新たな内服薬が用いられている。

近年は、成因不明に分類されるアルコール性肝障害と脂肪肝由来と考えられる肝細胞癌が増加してきている。リスク因子が明確になっていないため、サーベイランスが行われておらず、肝細胞癌が発見された場合には進行癌である場合が多い。さらに、肝発癌を予防するためのエビデンスレベルが高い論文が少ない。そこで、これらの成因不明の肝細胞癌に関する囲い込みのためのバイオマーカーを見出していくことが重要である。これらの症例を経過観察することによって、肝発癌を防止するための有効な方法を解析していく必要がある。前向き試験を行うことが困難な領域であるため、現時点では多数例による精度の高い疫学研究が重要である。

ウイルスが消えた後の肝発癌については、今後の重要な課題であるため、これらの症例の経過観察を含めて、肝細胞癌の予防に有効な方法に関するエビデンスの構築が重要である。

CQ  
17

## B型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？

## 推奨

HBV-DNA陽性B型慢性肝炎・肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤が推奨される。(強い推奨)

## ■ 背景

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与やインターフェロン投与は、HBVの増殖を抑制し、肝の炎症を沈静化させる。抗ウイルス療法が肝発癌予防として推奨される治療かを検討した。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

本CQは2013年版(第3版)のCQ3を基に作成された。第3版と同様の検索式を用い、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、95篇が抽出された。「対照群を伴う発癌をエンドポイントとした検討を採用する」という方針の下に、一次選択で18篇、二次選択で11篇が採用された。第3版にて採用された8篇のうち3篇を不採用とし、第3版の期間に含まれるランダム化比較試験(RCT)1篇<sup>1)</sup>をハンドサーチで追加した計17篇を採用した。

B型慢性肝炎・肝硬変に対する核酸アナログ製剤投与は、1つのメタアナリシスにおいて78%発癌リスクを減少させ[リスク比:0.22, 95%信頼区間(CI):0.10~0.50]<sup>2)</sup>、また後ろ向きコホート研究では、核酸アナログ製剤(ラミブジン、エンテカビル、テノホビル)を内服することでB型肝炎患者はコントロール群に比べ累積発癌率が低下した<sup>3-11)</sup>。現在、本邦で第一選択とされている核酸アナログ製剤はエンテカビル、テノホビルであり、Yokosukaらの報告<sup>12)</sup>ではエンテカビルの3年間での耐性ウイルス出現は3.3%、96週時点でのHBV-DNA抑制効果(HBV-DNA<400 copies/mL)は83%とウイルス増殖抑制効果は良好である。インターフェロンについては、3つのメタアナリシスの結果では発癌抑制効果が報告されているが、1つのメタアナリシスでは効果は認められておらず、人種・HBe抗原陽性の有無・肝硬変の有無などに強く影響され、普遍的な発癌抑制効果を示す結果は得られていない。

核酸アナログ製剤投与による肝発癌抑制効果を示したRCTは、現在までにラミブジンを使用したもの1篇のみが報告されている<sup>1)</sup>。メタアナリシスについてもラミブジンについての1篇のみであり、第3版に引き続き採用した<sup>2)</sup>。ただし、ラミブジンは現在本邦では耐性の問題から第一選択とはなっていない。また、エンテカビルの発癌抑制効果を無治療と比較した報告は、最も症例数が多いWongらによる1,870例の後ろ向きコホート研究<sup>6)</sup>をはじめ5篇を採用した。Wongらは肝硬変例に限ってエンテカビルの発癌抑制効果が得られた(リスク比:0.55, 95%CI:0.31~0.99)としており、一方Hosakaらは核酸アナログ製剤内服例では肝硬変に限定しない全例での解析

で発癌抑制効果が得られた（ハザード比：0.37, 95%CI：0.09～0.55,  $p=0.03$ ）としている<sup>4</sup>）。核酸アナログ製剤投与が肝硬変に限らず慢性肝炎例の発癌抑制にも効果があるかどうかはさらなる検証が必要だが、日本肝臓学会 B 型肝炎ガイドラインでは①組織学的進展度, ②ALT 値, ③HBV-DNA 量を核酸アナログ製剤投与基準としており, 必ずしもすべての対象が発癌予防のみを目的として核酸アナログ製剤を投与するとは限らない。エンテカビル=2,000 例, ラミブジン=3,347 例を比較した後ろ向きコホート研究では, 核酸アナログ製剤の投与は死亡・移植のリスクを有意に低下（ハザード比：0.49, 95%CI：0.38～0.64）させたが, 発癌のリスクは同等（ハザード比：1.08, 95%CI：0.80～1.27）であった<sup>13</sup>）。同様にエンテカビルとラミブジンの発癌率比較を行った検討では, 多変量解析で年齢・肝硬変が有意なリスク因子であり, 薬剤による有意差なしとの結果であった<sup>14</sup>）。テノホビルの発癌抑制効果については B 型慢性肝炎における肝癌発症リスク評価モデル（Risk Estimation for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B；REACH-B）の発症率と比較した報告において<sup>10</sup>）、非肝硬変群では予測より発癌率低下が得られ, 肝硬変群では有意差なしとの結果であった。テノホビルについてはさらなる大規模スタディの結果がまたれる。核酸アナログ製剤投与は上記の通り発癌予防に有効であるが, 投与例においても少なからず発癌しており, 肝細胞癌サーベイランスは核酸アナログ製剤投与例においても重要である。

#### ■ 解 説

インターフェロン療法については第 3 版までに 4 つのメタアナリシスが報告されており, 今回の検索期間においてもインターフェロン群が核酸アナログ群と比較して発癌率が有意に低下するとするマッチングスタディが抽出されたものの<sup>15</sup>）、普遍的な発癌抑制効果は認められていないため推奨には含めなかった。

インターフェロンについては今回の検索期間ではメタアナリシスはなく, 第 3 版に続き 3 つのメタアナリシスを採用した。Miyake らは, B 型慢性肝炎におけるインターフェロン療法は発癌抑制効果を認める（risk difference：-5.0%, 95%CI：-9.4～-0.5,  $p=0.028$ ）がインターフェロンによる治療効果は人種や HBe 抗原の状態により異なり, 特にアジア人の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎で発癌抑制効果が高いことを報告した<sup>16</sup>）。Sung らも, インターフェロンによる発癌抑制効果（リスク比：0.66, 95%CI：0.48～0.89）を報告し, 特に肝硬変初期で有用であるとした<sup>2</sup>）。Yang らは, 11 論文・計 2,082 例（観察期間 4～7 年）のメタアナリシスの結果として, インターフェロン療法は有意に発癌を抑制する（リスク比：0.59, 95%CI：0.43, 0.81,  $p=0.001$ ,  $p<0.05$ ）と報告した<sup>17</sup>）。インターフェロン治療については, 肝硬変例は対象とならない点, 発癌抑制効果のエビデンスがいまだ十分とはいえない点に留意する必要がある。

B 型慢性肝炎の抗ウイルス療法は第 3 版から核酸アナログ製剤投与による発癌抑制のエビデンスが積み重ねられており, 今後はテノホビルやテノホビルアラフェナミド（TAF）などの新薬についてもコホート研究でのさらなる検証が期待される。今回の改訂では改訂委員会で議論した結果, 第 3 版同様 B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤投与の発癌予防効果について全会一致で強い推奨とした。

## ■ 参考文献

- 1) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31. PMID: 15470215
- 2) Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1067-77. PMID: 18657133
- 3) Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol* 2010; 53: 118-25. PMID: 20471129
- 4) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98-107. PMID: 23213040
- 5) Kumada T, Toyoda H, Tada T, et al. Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis. *J Hepatol* 2013; 58: 427-33. PMID: 23123221
- 6) Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58: 1537-47. PMID: 23389810
- 7) Coffin CS, Rezaeeval M, Pang JX, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1262-9. PMID: 25312649
- 8) Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 885-93. PMID: 24107395
- 9) Chen YC, Peng CY, Jeng WJ, Chien RN, Liaw YF. Clinical outcomes after interruption of entecavir therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1182-91. PMID: 26381928
- 10) Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015; 121: 3631-8. PMID: 26177866
- 11) Wang JP, Kao FY, Wu CY, et al. Nucleos(t)ide analogues associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients: a population-based cohort study. *Cancer*. 2015; 121: 1446-55. PMID: 25537961
- 12) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010; 52: 791-9. PMID: 20409606
- 13) Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014; 147: 152-61. PMID: 24583062
- 14) Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, et al. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet. Greece cohort. *J Viral Hepat* 2015; 22: 120-7. PMID: 25040685
- 15) Liang KH, Hsu CW, Chang ML, Chen YC, Lai MW, Yeh CT. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2016; 213: 966-74. PMID: 26582959
- 16) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2009; 44: 470-5. PMID: 19308310
- 17) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, Xia HM, Shen L, Zhang N. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 265-71. PMID: 19220736

CQ  
18

## C型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？

## 推 奨

C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の肝発癌予防にHCV排除を目的とした抗ウイルス療法が推奨される。 (強い推奨)

## ■ 背 景

C型慢性肝炎・肝硬変は、本邦における肝細胞癌の最大の高危険群である。抗ウイルス療法がC型慢性肝疾患からの肝発癌を減少させるかを検討した。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

本CQは第3版のCQ1を基に作成された。第3版と同様の検索式を用い、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、383篇が抽出された。「発癌をエンドポイントとした検討を採用する」という方針の下に、一次選択で25篇、二次選択で15篇が採用された。第3版にて採用された10篇と合わせ、計25篇を採用した。

インターフェロン療法は、C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変からの発癌リスクを減少させる。3つのメタアナリシスにおいてC型慢性肝炎・代償性C型肝硬変に対するインターフェロン療法は、有意に発癌リスクを減少させた<sup>1-3)</sup>。Miyakeらは、3篇のRCTと6篇の前向きコホート研究についてメタアナリシスを行い、C型慢性肝疾患に対するインターフェロン療法は発癌リスクをリスク比0.45 (95%CI: 0.31~0.65) 減少させると報告している ( $p < 0.00001$ )<sup>1)</sup>。また、Messoriらは25篇の観察研究をもとにしたメタアナリシスにおいて、SVR例が非SVR例と比較して有意に発癌抑制効果を得られたことを報告している<sup>3)</sup>。Maruokaらによる無治療群を対照とした比較研究ではSVRが発癌(ハザード比: 0.139, 95%CI: 0.046~0.422,  $p = 0.001$ )、全生存(ハザード比: 0.173, 95%CI: 0.075~0.402,  $p < 0.001$ ) 双方のリスクを有意に低下させたと報告されている<sup>4)</sup>。抗ウイルス療法後にウイルス陰性化が得られたSVR例と非SVR例を比較した報告では、いずれもSVR例において有意に発癌率が低下することが報告されている<sup>5-20)</sup>。Ozeらはインターフェロン治療を行った2,659例の検討において、治療前の発癌予測因子である年齢・性別・血小板値とともにSVRが有意な発癌低リスク因子(ハザード比: 0.368, 95%CI: 0.183~0.737,  $p = 0.005$ )であり、治療後因子を含めると年齢およびアルファフェトプロテイン(AFP) 5 ng/mL以上(ハザード比: 8.096, 95%CI: 2.738~23.942,  $p < 0.001$ )が有意な因子であることを報告した<sup>17)</sup>。また、Asahinaらの報告では年齢、男性、高度線維化(F3~4)などとともに、治療後AFP(ハザード比: 1.06, 95%CI: 1.02~1.10,  $p = 0.007$ )、非SVR(ハザード比: 1.58, 95%CI: 1.01~2.48,  $p = 0.044$ )が発癌予測因子であった<sup>11)</sup>。

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法無効例に対するペグインターフェロン

少量長期療法についてRCT 2篇はいずれも欧米からの報告であり、Lokらはペグインターフェロン+リバビリンによってSVRが得られなかった患者を対象としたThe Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C) 試験の観察期間を延長した結果（観察期間中央値6.1年）、肝硬変ではペグインターフェロン少量長期投与群はコントロール群に比して発癌が有意に抑制された（ハザード比：0.45, 95%CI：0.24~0.83）と報告している<sup>21)</sup>。一方、非肝硬変症例ではペグインターフェロンによる発癌抑制効果は認められなかった。Bruixらの報告では、C型肝硬変626例（インターフェロン投与群311例、コントロール群315例、観察期間中央値2.5年、発癌例63例）の同様なRCTの結果としてペグインターフェロン・リバビリン併用療法無効例に対するペグインターフェロン少量長期投与は発癌抑制効果を認めなかった<sup>22)</sup>。ペグインターフェロン少量長期投与の報告は2篇の後ろ向きコホート研究があり、494例を対象としたTakeyasuら、594例を対象としたIzumiら、いずれもペグインターフェロン少量長期投与が発癌率低下に寄与しているとの報告であった<sup>23,24)</sup>。Shiffmanらは、HALT-C試験の導入部であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法において4 log以上HCV-RNAが減少した症例は肝発癌を含む肝疾患イベントが有意に抑制されたが（ $p=0.003$ ）、その効果はペグインターフェロン・リバビリン併用療法後のペグインターフェロン少量長期療法の施行の有無には関係しなかったと報告している<sup>25)</sup>。

## ■ 解説

第3版の推奨はグレードBであったが、今回の改訂においては「HCV排除を目的とした抗ウイルス療法」について強い推奨とした。第3版に引き続き、多くの報告でSVRが得られれば発癌率が低下し生存率が向上することが明らかとなり、ウイルス背景（genotype・ウイルス量・ウイルス遺伝子変異）や宿主因子（IL-28Bなど）の条件が良い場合は、SVRを目指し積極的に抗ウイルス療法を施行することが推奨される。

なお、これらの研究は、C型慢性肝炎および代償性C型肝硬変患者を対象に行われており、非代償性C型肝硬変患者に対してインターフェロンが発癌を抑制するというエビデンスはない。

近年、抗ウイルス療法の進歩によりC型肝炎に対する治療の中心はインターフェロンフリーのDAA療法へと移っている。DAA療法の肝発癌抑制効果について現時点で十分なエビデンスはないが、SVRが得られれば発癌率が低下するという、インターフェロンを基盤としたエビデンスに外挿可能であると判断し、推奨を抗ウイルス療法全般とした。

なお、SVRが達成された例においても少なからず肝発癌の報告がある。特に非若年者や肝硬変例、AFP高値例ではSVR後も長期間の肝癌サーベイランスが必要である。

SVRが得られない症例でのペグインターフェロン少量長期療法の肝発癌抑制効果については現時点では一貫したエビデンスはなく、推奨されない。

## ■ 参考文献

- 1) Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer* 2010; 127: 989-96. PMID: 19957327
- 2) Zhang CH, Xu GL, Jia WD, Li JS, Ma JL, Ge YS. Effects of interferon treatment on development and progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2011; 129: 1254-64. PMID: 21710498
- 3) Messori A, Badiani B, Trippoli S. Achieving sustained virological response in hepatitis C reduces the long-term risk of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis employing relative and absolute outcome measures. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 843-50. PMID: 26446006
- 4) Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 291-9. PMID: 21793911
- 5) Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, et al. Hepatocarcinogenesis following HCV RNA eradication by interferon in chronic hepatitis patients. *Intern Med* 2008; 47: 1637-43. PMID: 18827409
- 6) Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, et al. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Am J Med* 2009; 122: 479-86. PMID: 19375558
- 7) Imai Y, Tamura S, Tanaka H, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. *J Viral Hepat* 2010; 17: 185-91. PMID: 19709362
- 8) Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 833-44. PMID: 20564351
- 9) Hung CH, Lee CM, Wang JH, et al. Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. *Int J Cancer* 2011; 128: 2344-52. PMID: 20669224
- 10) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, et al. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012; 56: 602-8. PMID: 22027574
- 11) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, et al.  $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 58: 1253-62. PMID: 23564522
- 12) Dohmen K, Kawano A, Takahashi K, et al. The incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma after peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 2034-8. PMID: 24719946
- 13) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol* 2013; 48: 535-43. PMID: 22976932
- 14) Hsu CS, Huang CJ, Kao JH, et al. Interferon-based therapy decreases risks of hepatocellular carcinoma and complications of cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *PLoS One* 2013; 8: e70458. PMID: 23894660
- 15) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol* 2013; 58: 495-501. PMID: 23099187
- 16) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat* 2014; 21: 357-65. PMID: 24716638
- 17) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Post-treatment levels of  $\alpha$ -fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1186-95. PMID: 24321207
- 18) Chang KC, Tseng PL, Wu YY, et al. A polymorphism in interferon L3 is an independent risk factor for development of hepatocellular carcinoma after treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1017-24. PMID: 25460552

- 19) Moon JC, Kim SH, Kim IH, et al. Disease progression in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral therapy. *Gut Liver* 2015; 9: 395-404. PMID: 25473072
- 20) Rutter K, Stättermayer AF, Beinhardt S, et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 521-31. PMID: 25616017
- 21) Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 840-9; quiz e12. PMID: 21129375
- 22) Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1990-9. PMID: 21419770
- 23) Takeyasu M, Akuta N, Suzuki F, et al. Long-term interferon monotherapy reduces the risk of HCV-associated hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 2012; 84: 1199-207. PMID: 22711347
- 24) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 2013; 48: 382-90. PMID: 22875473
- 25) Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, et al. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. *Gastroenterology* 2009; 137: 1986-94. PMID: 19747918

CQ  
19ウイルス性・非ウイルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌  
予防法として推奨できるのは何か？

## 推 奨

コーヒー摂取は、肝発癌リスクを減少させる可能性がある。 (弱い推奨)

多価不飽和脂肪酸の摂取は、肝細胞癌発症リスクを減少させる可能性がある。

(弱い推奨)

## ■ 背 景

本 CQ は第 3 版で「肝庇護療法の肝発癌予防効果」として記載された CQ2 を統合し新設された CQ である。近年、非 B 非 C 型肝炎から発癌が増加しており、これら非ウイルス型肝炎に対する肝発癌予防法にも注目が集まっている。しかし実際の検討では、ウイルス型肝炎も含めた検討も多く、本 CQ では「ウイルス性・非ウイルス性」を問わない肝発癌予防として有効な方法を検討した。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

「肝細胞癌予防」をキーワードに 2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日までの間に報告された文献を検索し、284 篇が抽出された。一次選択で 10 篇を抽出し、二次選択にて 3 篇を採用した。第 3 版において C 型肝炎患者に対するグリチルリチン製剤を中心とした肝庇護療法がグレード B の推奨であったが、DAA 療法が中心となっている現在、グリチルリチン製剤が使用される機会は減少しており、今回の推奨文からは除外して、第 3 版 CQ2 で採用された 4 篇は不採用とした。

コーヒー摂取に関する横断研究では、600 mL 以上のコーヒー摂取例において肝発癌リスクが低下している (リスク比: 0.25, 95%CI: 0.011~0.62) ことが報告されている<sup>1)</sup>。また、大規模疫学調査研究において、多価不飽和脂肪酸の摂取は用量依存的に肝細胞癌発症リスクを低減することが報告された<sup>2)</sup>。この報告では、高用量摂取群から低用量摂取群まで 5 群に分けた比較を行い、最低量 9.6 g/day に比較して最高量 70.6 g/day であり、多価不飽和脂肪酸は用量依存性に肝発癌リスクと関連した〔最も高用量群のハザード比: 0.64 (95%CI: 0.42~0.96), 最も低用量群を 1, p=0.03〕。なお、この報告ではエイコサペンタエン酸 (EPA) 摂取量で 5 群に分けても同様〔最も高用量群のハザード比: 0.56 (95%CI 0.36~0.85)〕であると報告しており、多価不飽和脂肪酸のうち EPA の有意性を示している。しかし、HBV・HCV 感染で調整を行った後は同様の傾向は得られたものの有意差はなかった。類似の食習慣に関する報告として、欧州から地中海食と肝発癌の関連が報告されており、地中海食のスコアが高いほど発癌リスクが低下することが示された<sup>3)</sup>。

## ■ 解 説

コーヒー摂取については肝細胞癌に限定しない発癌率の減少を論じた疫学研究が複数報告されており、今回の検索期間に含まれたコーヒー摂取に関する肝細胞癌リスク

についての横断研究を採用した。その他の肝発癌予防法として、糖尿病例に対するメトホルミン<sup>4-6</sup>・脂質異常症に対するスタチン<sup>7-9</sup>の有用性が報告されている。このうち4篇は台湾のナショナルデータベースを用いた疫学研究であった。メトホルミン・スタチンいずれの報告も、肝細胞癌発症リスクを低減するとの結果であり、糖尿病症例や脂質異常症を有する症例に限定されるが、これらの投薬治療が肝発癌リスクを低下させる可能性がある。また、Kawaguchiらは分岐鎖アミノ酸製剤(BCAA)内服群と非内服群の前向き比較試験を行った<sup>10</sup>。BCAA内服群と非内服群にはアルブミン・アンモニア・BTR・Child-Pughスコア・フェリチンに有意差があったものの、共変量による調整後の多変量解析で、BCAA内服は肝発癌(リスク比:0.45, 95%CI 0.24~0.88,  $p=0.019$ )、全死亡(リスク比:0.009, 95%CI:0.0002~0.365,  $p=0.015$ )に有意に関与していた(Fine and Gray analysis)と結論づけている。

非ウイルス性肝癌はウイルス性肝癌と異なり、背景肝疾患に対する介入方法が明確ではない。今後は非ウイルス性肝癌の中心を占める非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に対する治療で、発癌予防効果が得られるかどうかという点についての前向き検証が期待される。

本CQは対象を限定しない肝発癌予防法に関するCQとして新設されたため、改訂委員会での討議の結果、コーヒー摂取・多価不飽和脂肪酸を推奨の対象とした。比較対照試験ではなく疫学研究が根拠となっていることから推奨は弱い推奨となった。メトホルミン、スタチン、BCAAについては対象を限定した検討であったため、今回の推奨には含めず解説に含める方針となった。

### ■ 参考文献

- 1) Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1498-508. PMID: 26561631
- 2) Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1468-75. PMID: 22342990
- 3) Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 606-11. PMID: 24240052
- 4) Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 46-52. PMID: 22085817
- 5) Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606-15. PMID: 22773548
- 6) Chen HH, Lin MC, Muo CH, Yeh SY, Sung FC, Kao CH. Combination therapy of metformin and statin may decrease hepatocellular carcinoma among diabetic patients in Asia. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1013. PMID: 26091447
- 7) Lai SW, Liao KF, Lai HC, Muo CH, Sung FC, Chen PC. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 485-92. PMID: 23681775
- 8) Björkhem-Bergman L, Backheden M, Söderberg Löfdal K. Statin treatment reduces the risk of hepatocellular carcinoma but not colon cancer—results from a nationwide case-control study in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1101-6. PMID: 25074765
- 9) McGlynn KA, Divine GW, Sahasrabudhe VV, et al. Statin use and risk of hepatocellular

- carcinoma in a U. S. population. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 523-7. PMID: 25113938
- 10) Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, et al. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1012-8. e1. PMID: 24036055