

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04124

研究課題名(和文) C型肝炎に対する抗ウイルス治療後の予後に関する分析疫学研究

研究課題名(英文) Analytic epidemiology on prognosis after eradication of hepatitis C virus.

研究代表者

大藤 さとこ (Ohfuji, Satoko)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：70433290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,100,000円

研究成果の概要(和文)：C型肝炎ウイルスの除去(SVR)が得られた患者の生活習慣の実態を把握し、患者の予後に関連する因子を検討するため、既存のSVR患者180人を対象とした前向きコホート研究、および現時点でのSVR患者202人を対象とした後ろ向きコホート研究を実施した。両研究の結果、SVR後に肝細胞がんを発症する者が存在することが明らかとなった。男性、SVR時の年齢が高齢、SVR前のAPRI scoreが1点以上の肝線維化が疑われる者、SVR前に飲酒習慣を有する者、SVR後に喫煙習慣を継続した者では、SVR後の肝細胞がんを発症するリスクが高いため、SVR後も定期的なスクリーニング検査を受けることが重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の抗ウイルス剤により、C型慢性肝炎患者の90%以上でSVRが得られるようになったが、本研究の結果、SVR後に肝細胞がんを発症する者が存在することが明らかとなった。本研究で示したSVR後の肝細胞がんの発症リスクが高い者に関する臨床特性は、世界の他地域で実施された研究結果と一致している。特に本研究では他研究で着目されていなかった生活習慣・食習慣の予後に及ぼす影響を検討したことに学術的意義がある。また、本研究の結果から、SVR患者の診療で注意すべき事項として、定期的なスクリーニング検査を推奨される者の臨床特性やSVR患者に対する禁煙指導の有用性を示唆したことに社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：To examine the actual lifestyle habits of patients after achieving sustained virological response (SVR) of hepatitis C virus and to explore risk factors or protective factors affected with their prognosis, a prospective cohort study with 180 SVR cohorts and a retrospective cohort study with 202 SVR patients were conducted in Japan. The results of both studies revealed that there are some patients develop hepatocellular carcinoma (HCC) even after achieving SVR. Males, older age at SVR, possible liver fibrosis before SVR (suggested by an APRI score of 1 or higher), alcohol drinking habits before SVR, and those who continued smoking habit after SVR, had a higher risk for developing HCC.

Present findings indicated that these high risk patients should have regular screening tests even after achieving SVR in order to receive early treatment if they developed HCC. Besides, SVR patients with smoking habit should be recommended to stop smoking in order to prevent HCC occurrence.

研究分野：疫学・公衆衛生学

キーワード：C型肝炎 SVR 予後 疫学 肝臓学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界的に、肝細胞がんの70-90%は慢性肝炎・肝硬変などの慢性肝疾患を背景とする (Forner *A et al. Lancet* 2012) 特に、わが国における肝細胞がんの約60%は、HCV感染に由来しており (平成27年度肝がん白書) 肝細胞がんの発症リスクは、HCV陰性者に比べて、陽性者で101倍に上昇するという報告がある (Ohishi *W et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008) そのような中、近年、新たな抗ウイルス剤が開発され、C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者の90%以上で、ウイルス除去 (SVR) が期待されることとなった (Hayashi *N et al. J Hepatol.* 2014, Kumada *H et al. Hepatology.* 2014) インターフェロン (IFN) 治療でSVRを達成した症例は、non-SVRの症例に比べて、肝細胞がんの発症リスクが0.23倍に減少したという報告もある (Petta *S et al. Liver Int.* 2016) しかし、2014年に導入されたDAAs (direct acting antivirals) でSVRが得られた場合、IFN治療と同程度の肝がん抑制効果が得られるかどうかは、未だ不明である。

一方、SVRが得られた症例においても、肝細胞がんを発症した事例も散見される。SVR症例の長期追跡研究では、SVR後8年まで肝細胞がんの発症リスクが持続することが報告されており (Aleman *S et al. Clin Infect Dis.* 2013)、SVR後3年以上経過した症例でも、肝線維化の改善が遅延、あるいは肝線維化が進行している事例が存在するという報告もある (Tamori *A et al. Hepatology Sup-2013*)。また、SVR後に診療を中断した例では、肝細胞がん診断時の病期が進行していたことも報告されている (Toyoda *H et al. Hepatol Res.* 2016) これらの報告は、SVRが得られても、慢性肝疾患が治癒していない可能性を示唆している。あるいは、SVRが得られたことで、生活習慣が変化し、肝疾患の進展に影響した可能性も考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、両向きコホート研究の手法により、SVR症例における生活習慣の実態を調査し、患者の予後 (主に肝硬変・肝細胞がん) に関連する因子を検討する。得られた結果を元に、SVR患者の診療で注意すべき事項 (治療薬、血液検査マーカー、生活習慣等) を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 前向きコホート研究 (調査1)

2005年時点 (登録時) で本学医学部附属病院・肝胆膵内科外来に通院していたC型慢性肝疾患患者の既存コホート (509人) から「抗ウイルス治療によりSVRが得られた患者」180人を抽出し、対象とした。

対象者の登録時の情報として、2005年時点に収集した以下の情報を使用した。「自記式質問票」では、身長、体重、腹囲、「肝疾患」の指摘年齢、併存症、家族歴、学歴、年収、飲酒、喫煙、食習慣、運動習慣、閉経、経口避妊薬、などの情報を得た。また、病院診療録から、血液検査所見、腹部超音波検査、上部内視鏡検査、肝生検、投薬状況、などの情報を得た。

対象者の追跡は、病院診療録を使用し、2005年 (登録時) から2017年12月までに生じた「肝硬変・肝細胞がん・肝疾患関連死亡」の情報を

Variables	Category	N	n (%)
At the time of recruitment			
Age at recruitment (years)	Median (range)	180	59.5 (26.0-78.5)
Sex	Male	180	64 (36)
Body mass index (kg/m ²)	Median (range)	179	22.4 (16.2-30.0)
Underlying illnesses			
Diabetes mellitus	Present	180	25 (14)
Dyslipidemia	Present	174	19 (11)
Clinical characteristics before SVR			
History of hepatocellular carcinoma	Present	180	16 (9)
Laboratory data in 2005			
Albumin (g/dL)	<3.5	178	4 (2)
Total bilirubin (mg/dL)	≥1.1	177	31 (18)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	≥34	179	122 (68)
Alanine aminotransferase (IU/L)	≥43 (M); 28 (F)	179	122 (68)
γ-glutamyl transpeptidase (IU/L)	≥61	178	35 (20)
Platelet count (×10 ⁹ /μL)	<18.0	178	81 (46)
APRI	≥1.0	178	43 (24)
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	≥20.1	129	7 (5)
HCV genotype	I	139	114 (82)
	II		25 (18)
HCV-RNA (KIU/mL)	Median (range)	166	973 (0-5000)
Lifestyle habits before SVR [†]			
Smoking	Never	180	120 (67)
	Former		37 (21)
	Current		23 (13)
Alcohol drinking	Never	180	79 (44)
	Former		49 (27)
	Current		52 (29)
At the time of SVR			
Age at SVR (years)	Median (range)	180	65.0 (27.6-88.3)
Type of treatment leading to SVR	IFN	180	102 (57)
	DAA		78 (43)
Year at SVR	2005-2008	180	58 (32)
	2009-2014		52 (29)
	2015-2017		70 (39)

Data are presented as median (range) or number (%).
APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; DAA, direct-acting antivirals; HCV, hepatitis C virus;
IFN, interferon; SVR, sustained virological response.
[†] According to baseline information collected in 2005.

得た。肝硬変および肝細胞がんの診断は、画像検査および組織学的検査の情報を元に行った。肝疾患関連死亡は、肝不全・肝細胞がん・食道/胃静脈瘤からの出血によるものを含めた。

解析では、結果指標を「肝疾患の進展（肝硬変・肝細胞がん・肝疾患関連死亡）」として、各要因との関連を検討した。Logistic regression model により、多因子の影響を考慮し、上述の結果指標に対する予防因子・リスク因子について、オッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (CI) を算出した。

(2) 後ろ向きコホート研究 (調査2)

2014年～2017年に、大阪市内の三次医療機関2施設に通院していたC型慢性肝疾患患者のうち、抗ウイルス治療によりSVRが得られた患者265人を対象とした。

情報収集は、自記式質問票と病院診療録により行った。自記式質問票では、身長、体重、「肝疾患」の指摘年齢、IFN治療歴、併存症、家族歴、学歴、年収、飲酒、喫煙、食習慣、運動習慣、経口避妊薬、などの情報を得た。また、病院診療録から、SVRに至った治療、治療前の血液検査所見、SVR後の肝細胞がん発症、最近の腹部超音波・血液検査所見、などの情報を得た。

解析では、「SVR後の肝細胞がん発症」を結果指標とし、各要因との関連を検討した。Logistic regression model により、多因子の影響を考慮し、上述の結果指標に対する予防因子・リスク因子について、オッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (CI) を算出した。

4. 研究成果

(1) 前向きコホート研究 (調査1)

SVR患者180人の特性として(表1-1)登録時の年齢は中央値59.5歳(範囲:26~76.5歳)であり、男性が1/3を占めた。糖尿病を有したものは14%、脂質異常症は11%に認められた。SVR以前に、肝細胞がんの既往を有したものは16人(9%)、APRI scoreが1.0以上のものは43人(24%)であった。喫煙習慣を13%、飲酒習慣を29%に認めた。SVR時の年齢は中央値65.0歳(範囲:27.6~88.3歳)であった。SVRに至った治療は、IFNが57%、DAA製剤が43%であった。

SVR後から2017年までの追跡期間は平均4.0年、その間に27人(15%)で肝疾患の進展(肝硬変・肝細胞がん・肝疾患関連死亡)を認められた:内訳は、肝硬変26人(14%)、肝細胞がん2人(1%)、肝疾患関連死亡1人(0.6%)であった。なお、SVR後に肝細胞がんを発症した2人は、いずれもSVR前に肝細胞がんの既往のない患者であった。

Table 1-2. Association between selected characteristics and progression of liver disease (cirrhosis, hepatocellular carcinoma and/or liver disease-related death).

Variables	Category	Incidence n/N (%)	Age-, sex-adjusted model		Multivariate model	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Total subjects		27/180 (15)				
Sex	Male	12/64 (19)	1		1	
	Female	15/116 (13)	0.61 (0.25-1.45)	0.26	0.60 (0.20-1.80)	0.36
Body mass index (kg/m ²)	<25.0	20/146 (14)	1			
	≥25.0	6/33 (18)	1.81 (0.61-5.39)	0.29		
Underlying illnesses	Diabetes mellitus	Absent	22/155 (14)	1		
	Present	5/17 (29)	1.40 (0.39-5.01)	0.61		
Dyslipidemia	Absent	22/128 (17)	1			
	Present	5/19 (26)	2.25 (0.68-7.45)	0.18		
Clinical characteristics before SVR	History of hepatocellular carcinoma	Absent	19/164 (12)	1		1
	Present	8/16 (50)	3.76 (1.13-12.6)	0.03	1.86 (0.48-7.19)	0.37
Laboratory data in 2005	Albumin (g/dL)	<3.5	2/4 (50)	3.92 (0.42-36.3)	0.23	
	≥3.5	25/174 (14)	1			
Aspartate aminotransferase (IU/L)	<34	4/57 (7)	1			
	≥34	23/122 (19)	2.29 (0.72-7.25)	0.16		
Alanine aminotransferase (IU/L)	<43 (M); 28 (F)	9/57 (16)	1			
	≥43 (M); 28 (F)	18/122 (15)	0.89 (0.34-2.30)	0.81		
γ-glutamyl transpeptidase (IU/L)	<61	16/143 (11)	1			
	≥61	11/35 (31)	4.33 (1.55-12.1)	<0.01		
Platelet count (×10 ³ /μL)	<18.0	20/81 (25)	4.03 (1.55-10.5)	<0.01		
	≥18.0	7/97 (7)	1			
APRI	<1.0	12/135 (9)	1		1	
	≥1.0	15/43 (35)	5.13 (2.07-12.7)	<0.01	5.22 (1.88-14.5)	<0.01
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	<20.1	18/122 (15)	1			
	≥20.1	4/7 (57)	7.10 (1.20-41.8)	0.03		
HCV genotype	I	19/114 (17)				
	II	0/25 (0)	Not applicable			
HCV-RNA (KIU/mL)	<650	9/55 (16)	1			
	650-1419	12/56 (21)	1.87 (0.66-5.34)	0.24		
	≥1420	4/55 (7)	0.46 (0.13-1.68)	0.24		
			(Trend P=0.30)			
Lifestyle habits before SVR ¹	Smoking	Never	19/120 (16)	1		1
	Former	5/37 (14)	0.51 (0.15-1.71)	0.28	0.35 (0.09-1.33)	0.12
	Current	3/23 (13)	0.79 (0.19-3.29)	0.74	0.57 (0.12-2.78)	0.49
			(Trend P=0.50)		(Trend P=0.26)	
Alcohol drinking	Never	8/79 (10)	1		1	
	Former	9/49 (18)	1.55 (0.50-4.79)	0.45	1.57 (0.45-5.45)	0.48
	Current	10/52 (19)	2.43 (0.77-7.64)	0.13	2.83 (0.82-9.72)	0.09
			(Trend P=0.13)		(Trend P=0.099)	
Dietary habits before SVR ¹	Vitamin B12 (μg/4184 kJ)	<3.86	14/60 (23)	1		1
	3.86-5.84	7/60 (12)	0.46 (0.16-1.29)	0.14	0.51 (0.16-1.66)	0.26
	≥5.85	6/60 (10)	0.41 (0.14-1.22)	0.11	0.35 (0.10-1.17)	0.09
			(Trend P=0.09)		(Trend P=0.08)	
Age at SVR (years)	<59.5	3/59 (5)	1		1	
	59.5-71.7	7/61 (11)	2.58 (0.63-10.6)	0.19	2.30 (0.59-10.5)	0.28
	≥71.8	17/60 (28)	7.65 (2.09-28.0)	<0.01	6.65 (1.49-29.8)	0.01
			(Trend P<0.01)		(Trend P<0.01)	
Type of treatment that lead to SVR	IFN	2/102 (8)	1			
	DAA	19/78 (24)	2.07 (0.71-6.09)	0.19		
Year at SVR	2005-2008	3/58 (5)	1			
	2009-2014	7/52 (13)	2.36 (0.53-10.6)	0.26		
	2015-2017	17/70 (24)	3.31 (0.75-14.5)	0.11		
				(Trend P=0.12)		

APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; CI, confidence interval; DAA, direct-acting antivirals; HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon.

OR, odds ratio; SVR, sustained virological response.

¹ Model includes age at SVR, sex, history of hepatocellular carcinoma, APRI score at 2005, smoking and alcohol drinking history.

² According to baseline information collected in 2005.

肝疾患の進展に関連する要因を検討したところ（表 1 - 2）、SVR 前の APRI score が 1.0 以上（OR=5.22, 95%CI=1.88-14.5; P<0.01）、SVR 前の飲酒習慣（OR=2.83, 95%CI=0.82-9.72; P=0.09）、SVR 時の年齢が高齢（OR=6.65, 95%CI=1.49-29.8; P=0.01）であった。食習慣と肝疾患の進展との関連を検討した結果、ビタミン B12 の高摂取は、肝疾患の進展に対するリスク低下と関連していた（OR=0.35, 95%CI=0.10-1.17; P=0.09）。ビタミン B12 を多く含む食品と肝疾患の進展との関連を検討したところ、多くの食品で全体的に肝疾患の進展に対するリスク低下を認めたが、有意なリスク低下を示す食品はなかった。

Table 1-3. Association between selected characteristics and development of liver disease (cirrhosis, hepatocellular carcinoma and/or liver disease-related death): Sensitivity analysis among patients without cirrhosis or hepatocellular carcinoma before SVR.

Variables	Category	Incidence n/N (%)	Age-, sex-adjusted model		Multivariate model	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Total subjects						
Age at SVR (years)						
	<59.5	2/57 (4)	1		1	
	59.5-71.7	5/55 (9)	3.00 (0.55-16.4)	0.20	5.32 (0.65-43.6)	0.12
	≥71.8	7/41 (17)	6.21 (1.20-32.2)	0.03	17.1 (1.79-164.1)	0.01
			(Trend P=0.02)		(Trend P=0.01)	
Sex						
	Male	6/52 (12)	1		1	
	Female	8/101 (8)	0.55 (0.17-1.74)	0.31	0.87 (0.20-3.82)	0.85
Clinical characteristics before SVR						
APRI						
	<1.0	7/125 (6)	1		1	
	≥1.0	7/26 (27)	7.12 (2.07-24.4)	<0.01	12.6 (2.83-56.4)	<0.01
Lifestyle habits before SVR [†]						
Smoking						
	Never	9/102 (9)	1		1	
	Former	3/31 (10)	0.81 (0.17-3.92)	0.79	0.33 (0.05-2.11)	0.24
	Current	2/20 (10)	1.32 (0.21-8.20)	0.77	1.45 (0.20-10.8)	0.72
			(Trend P=0.87)		(Trend P=0.89)	
Alcohol drinking						
	Never	3/68 (4)	1		1	
	Former	5/40 (13)	2.68 (0.55-13.1)	0.22	2.57 (0.45-14.8)	0.29
	Current	6/45 (13)	3.94 (0.81-19.3)	0.09	5.59 (0.95-33.1)	0.06
			(Trend P=0.09)		(Trend P=0.06)	
Dietary habits before SVR [‡]						
Vitamin B12 (µg/4184 kJ)						
	<3.86	7/48 (15)	1		1	
	3.86-5.84	5/54 (9)	0.53 (0.15-1.85)	0.32	0.57 (0.13-2.50)	0.46
	≥5.85	2/51 (4)	0.25 (0.05-1.30)	0.09	0.20 (0.03-1.28)	0.09
			(Trend P=0.08)		(Trend P=0.09)	

APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SVR, sustained virological response.
[†] Model includes age at SVR, sex, APRI at 2005, smoking and alcohol drinking history, and vitamin B12 intake.
[‡] According to baseline information collected in 2005.

表 1 - 3 に、SVR 前に肝細胞がんや肝硬変の既往を有した患者を除外した感度分析の結果を示す。対象者 153 人のうち、肝疾患の進展を 14 人（9%）に認めた：内訳は肝硬変 13 人（9%）、肝細胞がん 2 人（1%）であった。肝疾患の進展と各要因との関連は、全対象者での結果とほぼ同様であった：SVR 時の年齢が高齢（OR=17.1, 95%CI=1.79-164.1; P=0.01）、SVR 前の APRI score が 1 点以上（OR=12.6, 95%CI=2.83-56.4; P<0.01）、SVR 前の飲酒習慣（OR=5.59, 95%CI=0.95-33.1; P=0.06）、ビタミン B12 の高摂取（OR=0.20, 95%CI=0.03- 1.28; P=0.09）。

さらに、SVR 時に既に結果指標を有していた人が含まれている可能性を考慮するため、SVR 後の追跡期間が 1 年未満の対象者を除外した解析を行った。しかし、結果は全対象者での結果とほぼ同様であり、いずれの要因も同様の関連を認めた（data not shown）。

（2）後ろ向きコホート研究（調査 2）

対象者 265 人のうち、210 人から自記式質問票への回答が得られた（回答率：79%）。このうち 8 人は主要項目（喫煙、飲酒、APRI score、既往歴）に関する情報が得られなかったため、解析から除外し、202 人を解析対象とした。202 人のうち、18 人（9%）は SVR 後に肝細胞がんの発生を認めた。

SVR 後に肝細胞がんを発生した患者は、発生しなかった患者と比べて、男性が多く（83% vs. 39%）、胃十二指腸潰瘍の既往を有する者が多かった（56% vs. 18%）。飲酒習慣と喫煙習慣にも有意差を認めた。肝細胞がんを発生した患者は、SVR 前の AST 値や ALT 値、APRI score が高く、血小板数が低かった（表 2 - 1）。

多変量解析の結果（表 2 - 2）男性（OR=6.92, 95%CI=1.91-25.1; P=0.003）、

Table 2-1. Background characteristics of study subjects.

Variables	Category	Non-HCC (N=184)	HCC (N=18)	P value [†]
		n (%)	n (%)	
At the time of recruitment or HCC diagnosis				
Sex				
	Male	73 (39)	15 (83)	<0.01
	Female	11 (6)	3 (17)	
Body mass index (kg/m ²)				
	≥25.0	43 (23)	5 (28)	0.77
Underlying illnesses				
	Diabetes mellitus	Present	2 (11)	0.69
	Dyslipidemia	Present	0	<0.01
	Gastric or duodenal ulcer	Present	10 (56)	<0.01
At the time of SVR				
Age at SVR (years)				
	Median (range)	62.4 (21-86)	61 (53-75)	0.99
Smoking				
	Never	102 (55)	5 (28)	0.04
	Former	49 (27)	6 (33)	
	Current	33 (18)	7 (39)	
Alcohol drinking				
	Never	59 (32)	1 (6)	<0.01
	Former	30 (16)	9 (50)	
	Current	95 (52)	8 (44)	
Before treatment that achieved SVR				
Type of treatment leading to SVR				
	IFN	127 (56)	18 (100)	<0.01
	IFN+DAA	50 (24)	0	
	DAA	38 (21)	0	
Laboratory data				
	Albumin (g/dL)	<3.5	1 (8)	0.54
	Total bilirubin (mg/dL)	≥1.1	3 (25)	0.46
	Aspartate aminotransferase (IU/L)	≥34	13 (100)	<0.01
	Alanine aminotransferase (IU/L)	≥46	13 (85)	<0.01
	Platelet count (×10 ³ /µL)	<18.0	12 (92)	0.01
	APRI*	≥1.0	13 (72)	<0.01
	Alpha-fetoprotein (ng/mL)	≥20	2 (18)	0.33
	HCV genotype	I	4 (31)	<0.01
		II	9 (69)	

Data are presented as median (range) or number (%).
APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; DAA, direct-acting antivirals; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon; SVR, sustained virological response.
[†] Chi-square test, Fisher's exact test, or Wilcoxon rank sum test was used, where appropriate.
* Missing information for APRI among 5 HCC subjects were complemented by histological findings at the time of HCC diagnosis.

Variables	Category	Incidence n/N (%)	Univariate model		Multivariate model [†]	
			OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Sex	Male	15/88 (17)	7.60 (2.13-27.2)	<0.01	6.92 (1.91-25.1)	<0.01
	Female	3/114 (3)	1		1	
Gastric or duodenal ulcer history	Absent	8/159 (5)	1		1	
	Present	10/43 (23)	5.72 (2.10-15.6)	<0.01	5.23 (1.74-15.8)	<0.01
Smoking	Never	5/107 (5)	1		1	
	Former	6/56 (11)	2.50 (0.72-8.59)	0.15	0.96 (0.24-3.79)	0.97
	Current	7/40 (18)	4.33 (1.29-14.6)	0.02	2.83 (0.72-11.1)	0.14
			(Trend P=0.02)		(Trend P=0.13)	
Alcohol drinking	Never	1/60 (2)	1		1	
	Former	9/39 (23)	17.7 (2.14-146)	0.01	9.51 (1.08-83.9)	0.04
	Current	8/103 (8)	4.97 (0.61-40.7)	0.14	2.72 (0.31-24.1)	0.38
			(Trend P=0.37)		(Trend P=0.96)	
APRI before treatment	<1.0	6/124 (5)	1		1	
	≥1.0	12/78 (15)	4.65 (1.59-13.6)	<0.01	4.14 (1.37-12.5)	0.01

APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; CI, confidence interval; HCC, hepatocellular carcinoma; OR, odds ratio; SVR, sustained virological response.
[†] Adjusted for sex and APRI before treatment.

Variables	Category	APRI before treatment ≥1.0 (N=79)		APRI before treatment <1.0 (N=123)			
		Incidence n/N (%)	Multivariate model [†] OR (95%CI) P	Incidence n/N (%)	Multivariate model [†] OR (95%CI) P		
Gastric or duodenal ulcer history	Absent	5/62 (8)	1	3/97 (3)	1		
	Present	8/17 (47)	9.30 (2.39-36.2)	<0.01	2/26 (8)	1.92 (0.17-21.4)	0.60
Smoking	Never	3/39 (8)	1	2/68 (3)	1		
	Former	5/28 (18)	1.65 (0.31-8.78)	0.56	1/27 (4)	0.38 (0.01-5.75)	0.45
	Current	5/12 (42)	5.61 (0.97-32.6)	0.05	2/28 (7)	1.00 (0.12-8.21)	1.00
			(Trend P=0.05)		(Trend P=1.00)		
Daily smoking amount after SVR (cigarettes/day)	Never	3/39 (8)	1	2/68 (3)	1		
	Former	5/28 (18)	1.62 (0.30-8.67)	0.57	1/27 (4)	0.38 (0.03-4.69)	0.45
	Current <20	3/6 (50)	8.58 (1.09-67.8)	0.04	0/14 (0)	NA	
	Current ≥20	1/4 (25)	2.52 (0.18-36.0)	0.50	2/14 (14)	1.86 (0.21-16.2)	0.58
			(Trend P=0.12)		(Trend P=0.64)		
Smoking period after SVR (years)	Never	3/39 (8)	1	2/68 (3)	1		
	Former	5/28 (18)	1.64 (0.31-8.73)	0.56	1/27 (4)	0.38 (0.03-4.69)	0.45
	Current <2	1/4 (25)	2.54 (0.18-36.3)	0.49	2/16 (13)	1.86 (0.21-16.2)	0.58
	Current ≥2	5/8 (50)	7.93 (1.16-54.2)	0.03	0/12 (0)	NA	
			(Trend P=0.03)		(Trend P=0.77)		
Cumulative smoking amount after SVR (pack-years)	Never	3/39 (8)	1	2/68 (3)	1		
	Former	5/28 (18)	1.66 (0.31-8.85)	0.72	1/27 (4)	0.38 (0.03-4.69)	0.45
	Current <2	1/3 (33)	4.21 (0.26-66.9)	0.47	1/17 (6)	0.81 (0.06-10.5)	0.87
	Current ≥2	3/7 (43)	6.14 (0.83-45.5)	0.09	1/11 (9)	1.30 (0.10-17.7)	0.84
			(Trend P=0.06)		(Trend P=0.86)		
Alcohol drinking	Never	1/22 (5)	1	0/38 (0)	1		
	Former	7/22 (32)	14.5 (0.61-344)	2/17 (12)	NA		
	Current	5/35 (14)	1.05 (0.06-18.8)	3/68 (4)	NA		
			(Trend P=0.38)				

APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; CI, confidence interval; HCC, hepatocellular carcinoma; OR, odds ratio; SVR, sustained virological response.
[†] Adjusted for sex.

を認めなかった (data not shown)。

治療前の APRI score が 1 点以上の者に限定して検討した結果、胃十二指腸潰瘍の既往を有したものである、SVR 後肝細胞がん発生に対する OR が有意に上昇した (OR=9.30, 95%CI=2.39-36.2; P<0.01)。また、SVR 後の喫煙期間が 2 年以上 (OR=7.93, 95%CI=1.16-54.2; P=0.03)、積算喫煙本数が 2 pack-years 以上 (OR=6.14, 95%CI=0.83-45.5; P=0.09) の者でも、OR の上昇を認めた。しかし、治療前の APRI score が 1 点未満の者では、これらの関連を認めなかった (表 2 - 3)。

(3) 総合評価

上記の 2 研究の結果を総合的に判断すると、SVR 後に肝細胞がんを発症する者が存在することが明らかとなった。男性、SVR 時の年齢が高齢、SVR 前の APRI score が 1 点以上の肝線維化が疑われる者、SVR 前に飲酒習慣を有する者、SVR 後に喫煙習慣を継続した者では、SVR 後の肝細胞がんを発症するリスクが高いため、SVR 後も定期的なスクリーニング検査を受けることが重要である。また、調査 2 から SVR 後肝細胞がんの発症リスクと示唆された胃十二指腸潰瘍の既往は、ピロリ菌感染による影響が考えられたため、保存血清にてピロリ菌抗体を測定し、肝細胞がん発症との関連を検討している。

本研究で示した SVR 後肝細胞がんの発症リスクが高い者に関する臨床特性は、世界の他地域で実施された研究結果と一致している。特に、本研究では他研究で着目されていなかった生活習慣・食習慣の予後に及ぼす影響を検討したことに学術的意義がある。また、本研究の結果から、SVR 後肝細胞がんの発症リスクを低減するため、患者に対する禁煙指導の有用性が示唆されたことは社会的意義が高いと考える。

P<0.01)、胃十二指腸潰瘍の既往 (OR=5.23, 95%CI=1.74-15.8; P<0.01) SVR 時の断酒者 (OR=9.51, 95%CI=1.08-83.9; P=0.04) 治療前の APRI score が 1 点以上 (OR=4.14, 95%CI=1.37-12.5; P=0.01) で、SVR 後肝細胞がんの発生に対する OR の有意な上昇を認めた。喫煙習慣については、SVR 時に喫煙を継続していたものでは SVR 後肝細胞がんに対する粗 OR の有意な増加を認めたが (OR=4.33, 95%CI=1.29-14.6; P=0.02)、多変量解析では有意差を認めなかった。さらに、喫煙習慣について詳細に検討したが、一日喫煙本数 20 本以上、SVR 後の積算喫煙本数が 2 pack-years 以上で粗 OR の有意な (または境界域の) 増加を認めたが、多変量解析では有意差

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsuura T, Ohfuji S, Enomoto M, Tamori A, Kubo S, Kioka K, Kawada N, Fukushima W.	4. 巻 -
2. 論文標題 Risk factors for development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients after sustained virological response: with special reference to cigarette smoking and alcohol drinking	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Motoyama H, Tamori A, Kubo S, Uchida-Kobayashi S, Takemura S, Tanaka S, Ohfuji S, Teranishi Y, Kozuka R, Kawamura E, Hagihara A, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N.	4. 巻 13
2. 論文標題 Stagnation of histopathological improvement is a predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0194163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0194163.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松浦 知香、大藤 さとこ、福島 若葉、田守 昭博、木岡 清英
2. 発表標題 ウイルス除去を達成したC型慢性肝炎患者における、肝癌の発症と関連する生活習慣因子
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大藤 さとこ、松浦 知香、近藤 亨子、伊藤 一弥、福島 若葉
2. 発表標題 C型肝炎に対する抗ウイルス治療後の予後に影響する要因
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	福島 若葉 (Fukushima Wakaba) (70420734)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	
研究分担者	近藤 亨子 (Kondo Kyoko) (80420727)	大阪市立大学・医学部・附属病院運営本部・技術職員 (24402)	
研究分担者	伊藤 一弥 (Ito Kazuya) (90768136)	保健医療経営大学・保健医療経営学部・教授(移行) (37127)	
研究分担者	久保 正二 (Kubo Shoji) (80221224)	大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授 (24402)	
研究分担者	田守 昭博 (Tamori Akihiro) (30291595)	大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授 (24402)	