

## 非抗ウイルス薬による肝癌抑制のエビデンス

### 1 代謝要因からみた肝発癌抑制

奈良県立医科大学内科学第三講座（消化器・内分泌代謝内科）助教

鍛治 孝祐

同 内科学第三講座（消化器・内分泌代謝内科）教授

吉治 仁志

#### KEY WORDS

酸化ストレス

レニン-アンジオテンシン系

分岐鎖アミノ酸

インスリン抵抗性

鉄代謝

非環式レチノイド

#### Samary

抗ウイルス薬である Direct-acting antivirals(DAA) の出現によって、今後C型慢性肝炎におけるウイルス排除効率は大きく進展し、それに伴ってC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアの数は大きく減少することが期待されている。今後はSVR後の発癌や非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を背景とした肝癌に対する肝癌抑制治療の開発が重要な課題になってくると思われる。肝臓は糖、アミノ酸や金属などの代謝における中心的な臓器であり、肝発癌における環境因子とも言える代謝異常をコントロールすることは今後の肝発癌抑制治療において重要な戦略の1つである。近年になって、新薬の開発とともに、従来ほかの目的に用いられていた薬剤であるレニン-アンジオテンシン系阻害薬、分岐鎖アミノ酸製剤、糖尿病治療薬などが肝癌抑制作用を示すことが報告されている。

#### はじめに

日本肝臓学会による「慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド」において、C型慢性肝炎治療の目標はウイルスの排除と肝硬変・肝細胞癌(HCC)への進展阻止であるとされている。Direct-acting antivirals(DAA)の出現によって、今後C型慢性肝炎におけるウイルス排除効率は大きく進展し、それに伴ってC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアの数は減少の一途を辿ることが期待されている。その一方で、ウイルス排除後何年も経過してからHCCが発生することも臨床的には知られている。さまざまな慢性肝疾患による肝発癌の最も

強い危険因子は年齢であり<sup>1)</sup>、わが国のC型肝炎患者が今後ますます高齢化することを考えるとウイルス排除後の肝癌予防はきわめて重要な課題となっていくことが予測される。またB型肝炎においては、従来からHBV-DNA量と肝発癌率が相関することが知られており、核酸アナログ製剤によるウイルス増殖抑制が肝癌制御においても有効であると考えられてきた。ところが最近では、核酸アナログ製剤投与は感染肝細胞内のcccDNAには影響せず、HBV-DNAが陰性であってもHBs抗原量が多いほど肝発癌を来しやすいことが明らかとなっており、核酸アナログ製剤単独では十分な発癌制

御は得られない可能性が指摘されている。さらに今後メタボリックシンドロームの増加に伴い、同病における肝臓の表現型である非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)が肝癌発生の背景として重要な位置を占めていくことが予測される。肝臓は糖、アミノ酸や金属などの代謝における中心的な臓器であるため、慢性肝疾患に伴い各種代謝異常が引き起こされることで酸化ストレスに代表される細胞傷害性物質が産生される。そのため、肝発癌における環境因子とも言える代謝異常をコントロールすることが肝発癌抑制治療において最も重要な戦略の1つと思われる。

本稿では、さまざまな代謝障害よ