厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野））
分担研究報告書

研究課題名
B型肝炎からの発癌　HBVDNA量別の検討

研究分担者名　　　長谷部千登美
所属　　旭川赤十字病院　消化器内科　部長

研究要旨：
Ｂ型慢性肝疾患においては肝細胞癌が重要な予後規定因子であり、発癌の危険因子予測と発癌予防対策が重要な課題となっている。一般にHBV DNA量が多いほど発癌率が高いといわれており、抗ウイルス治療によってDNA量を低下させることが発癌予防対策の一つであると考えられている。しかし、抗ウイルス治療効果や治療経過と発癌率との関係については未だ明確な知見が確立されていない。そこで、B型慢性肝疾患症例における治療経過と発癌率との関係を明らかにすることを目的として、全国規模でB型慢性肝疾患症例のデータ収集を行い、解析を開始した。本年度は、全国14カ所の赤十字病院から、計1120症例の臨床データを収集し、臨床的病態・HBV DNA量などと発癌の関連に関しての解析を行った。

A．研究目的
B型慢性肝疾患における長期経過観察症例の多数例検討から、以下のことを明らかにする。
① ウイルス治療前のHBV DNA量と発癌率の関係
② 抗ウイルス治療とその効果による発癌率の変化
③ 肝細胞癌発生予測因子の検討
④ 肝細胞癌発生予防をめざした抗ウイルス治療の適応ならびに治療目標の検討

これらの検討は、我が国で問題となっているB型肝炎感染者からの肝発癌の全国での実態を把握し、医療費助成となっている核酸アナログの使用状況が把握でき、最終的に肝発癌を防止するために有効な手立てをたてる対策につながると考えられる。

B．研究方法
本研究の共同研究施設となっている全国１４カ所の各赤十字病院において加療・経過観察されている、B型慢性肝炎あるいはB型肝硬変症例の臨床データを収集して解析する、後ろ向き研究を行う。
症例登録基準は、B型慢性肝疾患で、観察開始時に肝細胞癌の合併あるいは既往がなく、HBV DNA（TMA法あるいはリアルタイムPCR法）のデータがあり、1年以上経過観察されている症例とする。
各症例に関して、症例基礎データ（年齢・性別など）、観察開始時データ（診断・肝機能検査値・HBV DNA量を含む各種HBVマーカーなど）、治療データ（治療の有無と種類、治療効果）、観察結果（発癌の有無、発癌例では発癌時の各種血液検査データ）を収集する。
集められたデータから、累積発癌率に影響を及ぼす因子の解析・発癌予測因子の解析を行う。
（倫理面への配慮）
臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行する（新GCPに遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得る。

C．研究結果
全国91の赤十字病院の中で、主として肝臓専門医が勤務している病院を対象に、通院または入院したB型肝炎感染者の臨床データについてエクセルファイルを作成し、長期経過観察例を収集した結果、14の施設から計1120症例のデータが得られた。症例の診断の内訳は、無症候性キャリア233例、慢性肝炎690例、肝硬変118例であり、経過中発癌をみたのは82例であった。無症候性キャリア症例からの発癌はゼロであり、発癌率の比較検討には慢性肝炎と肝硬変症例を対象にした。慢性肝炎症例に比べて肝硬変症例では有意に累積発癌率が高かったが観察開始時や終了時のDNA値ごとの比較では累積発癌率に差はみられなかった。慢性肝炎症例に限ってみると、肝細胞癌の家族歴・観察開始前のDNA高値の症例で発癌が多い傾向であった。また肝硬変症例をみると、観察開始前のDNA高値の症例で発癌が有意に多いとの結果であった。抗ウイルス治療の有無による発癌率の差に関しては、今後さらに検討を進める予定としている。また、全国からの症例収集ができているので、病態進展や発癌率に関する地域差など、新しい観点からの分析も今後すすめていく予定である。

D. 考察

B型肝炎からの発癌に関しては、肝病変の進行例・ウイルス量の多い例で発癌率が高いとの報告がある。今回全国から収集した症例のデータでは、肝硬変では慢性肝炎よりも明らかに発癌率が高かった。HBV DNA量別にみると、慢性肝炎群において治療開始時のDNAが高い症例で発癌が多い傾向がみられたが、治療後のHBV DNAレベルによる発癌率の差はみられなかった。現在広く施行されている核酸アナログによる治療では多くの症例でDNAレベルの著明な低下をきたすので、抗ウイルス効果の指標としてDNA値のみでは不十分な可能性があり、今後はHBs抗原定量の結果なども含めた解析を進める予定である。また、慢性肝炎症例ではHCCの家族歴のある症例で発癌率が高いという結果も得られた。このことは、HBVの感染経路による差なのか感染したHBVによる差なのかを検討することも重要な課題であると考えられる。

今回、全国各地からの症例収集が可能となり、本邦におけるHBV感染の地域差と肝発癌率や治療実態にも反映される可能性がある。今後この調査結果にさらなる検討を加えて、全国で病態進展に差がみられるか否かの実態を把握していく方針である。また、B型肝炎患者で肝発癌を防止するために、治療が必要な症例を適切に選択する基準が重要である。

これらの実態調査に基づき、都市形態毎の連携パスに反映させ、治療適応や耐性ウイルス出現時の対策などを盛り込んだものを作成して、発癌をはじめとするB型肝炎の病態の進展を防止するための均てん化された対策を講じるための一助となるような、全国での実態を調査していきたい。

E.結論

B型肝炎ウイルス感染と肝発癌との関連を全国規模で検討し、肝発癌しやすい症例を同定して治療に結びつける基準を作成することが重要である。これらを都市形態別に解析し、連携パスに反映させることで有効な発癌防止対策を講じる一助となると期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1.学会発表

1)長谷部千登美他. 核酸アナログ治療中のB型慢性肝疾患におけるHBs抗原低下症例に関する検討. 第48回日本肝臓学会総会. 2012, 金沢

2)長谷部千登美他. 高齢のC型肝炎症例に対するインターフェロン治療成績. 第15回日本高齢消化器病学会. 2012, 青森

3)長谷部千登美他. B型肝炎ウイルスキャリアにおけるHBs抗原力価の性差に関する検討. 第8回消化器病における性差医学・医療研究会. 2012, 京都

4)長谷部千登美他. B型慢性肝疾患の核酸アナログ治療症例におけるHBV DNA値とHBs抗原量の検討. JDDW2012, 神戸

5)長谷部千登美他. 脳死肝移植待機症例の臨床経過に関する検討. 第18回北海道肝移植適応研究会. 2012, 札幌

6)細木卓明、長谷部千登美他. 当院における薬剤性肝障害の検討. 第39回日本肝臓学会東部会. 2012, 東京

2. 論文

1) 長谷部千登美、細木卓明、関谷千尋. 腹腔鏡・肝生検の位置づけ. Medicina, 49, 1155-1157, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究においてはとくになし。

刊行物一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
長谷部　千登美 細木　卓明 関谷　千尋	腹腔鏡・肝生検の位置づけ	Medicina	第49巻 第7号別刷	1155~ 1157	2012年