

B 型慢性肝炎核酸アナログ投与例における発癌例の解析

松本晶博 信州大学医学部附属病院・肝疾患診療相談センター・准教授

研究要旨：B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療により、B 型慢性肝炎からの発癌率は低下している。しかしながら、核酸アナログ投与をしても発癌する症例がある。

研究協力者

田中榮司 信州大学・医学部・内科学第二
教室・教授

A. 研究目的

B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療により、肝細胞癌の発症率は低下している。しかしながら、核酸アナログを投与していても発癌する症例が見られている。今回、核酸アナログ治療例における発癌率を調査し、発癌に関与する因子および肝の線維化の状態と発癌との関係を検討した。

B. 研究方法

対象は、信州大学および関連病院にて核酸アナログ治療を受けている B 型慢性肝疾患例 195 例(男性:女性 141:54 例、年齢中央値 55 歳)であり、発癌前核酸アナログ導入例(A 群)が 156 例、肝細胞癌治療後に核酸アナログを導入した例(B 群)が 39 例であった。それぞれの群における発癌例についてその背景因子を検討した。

C. 研究結果

A 群：発癌前治療例の観察期間中央値は 9 年であり、発癌は 16 例(10%)に認められた。発癌の時期の中央値は 4 年であり、最長が治療開始 13 年目であった。

B 群：肝細胞癌治療後に核酸アナログ治療を開始した群の治療期間の中央値は 6 年であり、発癌を 29 例(74%)で認めた。発癌は 7 年以内の早期に起こっていた。

発癌の背景因子の解析では、肝硬変(OR 5.4,95%CI 3.3 - 8.7, $p<0.001$)、男性(OR 2.6, 95%CI 1.5 - 4.5, $P<0.001$)、BCP 変異(OR 5.0, 95%CI 2.1 - 11.8, $p<0.001$)、治療開始時 AFP>6.0ng/ml (OR 2.1, 95%CI 1.3 - 3.6, $p=0.005$)、治療開始時血小板>14 万 μ l (OR 8.5, 95%CI 2.4 - 30.7, $p=0.001$)、開始時年齢 (OR 1.1, 95%CI 1.0 - 1.1, $p<0.001$)が抽出された。

D. 結論

核酸アナログ投与例からの発癌は年率 1%であり、これは核酸アナログ耐性発生頻度よりも高率であった。また、肝細胞癌の発症には、核酸アナログ開始時の肝硬変の存在が強く関連していた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morita S, **Matsumoto A**, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following

seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2013 Aug; In press.

- 2) Morita S, **Matsumoto A**, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2013 Aug; In press.
- 3) Komatsu M, Tanaka N, Shibata SI, Kimura T, Ichikawa Y, Morita S, Joshita S, Nagaya T, Umemura T, Ichijo T, **Matsumoto A**, Yoshizawa K, Tanaka E. Laparoscopic findings of congenital hepatic fibrosis: A case report and review of the published work. Hepatol Res. 2013 Jul; In press.

2. 学会発表

- 1) **松本 晶博**. B 型慢性肝炎の自然史と治療における各種 HBV マーカーの変化. 第 53 回

日本臨床化学会. (臨床化学. 42(Suppl 1):269). 2013.09.01. 徳島.

- 2) **松本 晶博**, 森田 進, 田中 榮司. B 型肝炎概念の変遷とその臨床的意義 高感度 HBV RNA 定量系による B 型慢性肝炎核酸アナログ治療例の病態解析. 第 49 回日本肝臓学会総会. (肝臓 54(Suppl 1):42) 2013.06.06-07.
- 3) 奥原 禎久, 梅村 武司, 城下 智, 柴田 壮一郎, 木村 岳史, 森田 進, 小松 通治, **松本 晶博**, 吉澤 要, 田中 榮司. Entecavir 治療中における B 型慢性肝炎患者の血清サイトカイン、ケモカインの検討. (肝臓. 54(Suppl 1):407) 2013.06.06-07.

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし